

Über Synthese und Zusammenhänge zwischen Konstitution,
physikalisch-chemischen Eigenschaften und pharmakologischer
Wirkung neuer Ester von N-substituierten schwefelhaltigen
Aminoalkoholen mit Alkoxy- und Alkylmercaptobenzoessäuren.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main



vorgelegt von
Aloys Knieps
aus
Erfurt

1962
=

Gedruckt mit Genehmigung
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main



Dekan: Prof.Dr. K.Egle

1. Gutachter: Prof.Dr. C.Rohmann

2. Gutachter: Prof.Dr. H.Janecke

Tage der mündlichen Prüfung: 13./16.7.1962

Tag der Promotion: 30.7.1962

Inhaltsübersicht

	Seite
1 Einleitung	4
2 Chemischer Teil	11
3 Physikalisch-chemischer Teil	37
4 Zusammenfassung	53
5 Literaturverzeichnis	56

1 Einleitung

Arzneistoffe mit vorher bestimmten pharmakologischen Effekten zu gewinnen, darf wohl als eine der erstrebenswertesten Aufgaben der Arzneimittelforschung angesehen werden. Um diesem Ziele näher zu kommen, wurden die Beziehungen zwischen Konstitution und pharmakologischer Wirkung einerseits und verschiedenen physikalisch-chemischen Eigenschaften andererseits eingehend untersucht.

Auf dem Gebiete der Lokalanästhesie diente das von F. Woehler (1) und A. Niemann (2) aus den Blättern von Erythroxylon Coca isolierte und danach benannte Hauptalkaloid Cocain, nach der Aufklärung seiner Konstitution durch R. Willstätter (3), dem Chemiker als erstes Grundmodell seiner weiteren Forschung.

Über die vielfältigen Umwandlungsprodukte und die z.T. in den Arzneischatz aufgenommenen Pharmaka ist in einigen ausführlichen Referaten berichtet worden. (4, 5, 6, 7, 8)

Als eine der wichtigsten Erkenntnisse bei der Abwandlung des Cocainmoleküls kann danach angesehen werden, dass die lokalanästhetische Wirkung auch zahlreichen, einfach gebauten Estern zukommt. So stellte E. Ritsert (9) schon 1890 fest, dass dem p-Aminobenzoesäure-äthylester gute lokalanästhetische Wirkung zukommt. Pharmakologisch ist die grosse Ungiftigkeit im Vergleich zum Cocain bemerkenswert, jedoch besitzen das Anaesthesin und seine nach ihm benannte homologe Reihe nur geringe Wasserlöslichkeit, während die Hydrochloride wegen ihrer starken Acidität zu starke Reizwirkung zeigen und somit nur eine begrenzte therapeutische Verwendungsmöglichkeit finden

konnten. E. Ritsert erkannte schon bald die Notwendigkeit, besser wasserlösliche Derivate zu gewinnen. So brachte er 1903 das p-Phenolsulfonsäure Anaesthesin unter der Bezeichnung Subcutin in den Handel. Dieses Präparat zeichnet sich wohl durch gute Wasserlöslichkeit aus, befriedigte aber in seiner lokalen Verträglichkeit keineswegs. Einen anderen Weg beschritten Einhorn und Mitarbeiter (10, 11, 12) und Meister, Lucius und Brüning (13), die durch Verlegung einer tertiären Aminogruppe in den Esterrest zu einer gut wirksamen, nicht reizenden und gut wasserlöslichen Substanz gelangten, dem Novocain, p-Aminobenzoesäure-diäthylamino-äthylesterhydrochlorid.

Da die Alkamine auch nach den Aminosäuren, von denen man sie sich abgeleitet denken kann, benannt werden können, darf man das Novocain auch als p-Aminobenzoesäure-N-diäthylglycinol-esterhydrochlorid bezeichnen. P. Karrer, W. Mäder, H. Thomann, E. Locher u.a. (14, 15) gelangten bei ihren Studien über die Homologen und Derivate höherer Choline zu Alkaminen höherer Ordnung, welche als proteinogene Aminoalkohole mit den proteinogenen Aminen in enger Beziehung stehen, und die ihre Aminogruppen entsprechend den Aminosäuren in α -Stellung tragen. P. Karrer (16) hat u.a. das N-Dimethyl- und das Piperidyl-leucinol mit der p-Aminobenzoesäure verestert und deren Hydrochloride dargestellt. H. Graf (17) untersuchte diese Substanzen und weitere N-alkylierte Leucinolester der p-Aminobenzoesäure auf ihre lokalanästhetische Wirkung, wobei z.T. sehr gute Wirkungen festgestellt werden konnten.

Seit etwa 25 Jahren wird dem Schwefel als Baustein organischer Verbindungen in der Arzneimittelsynthese in zunehmendem Masse Aufmerksamkeit geschenkt. In älterer und neuerer Literatur sind verschiedene schwefelhaltige Aminoester mit guten lokalanästhetischen Eigenschaften beschrieben worden. Ausführlich berichtet darüber

T. Wischniewski (18) in der Einleitung zu seiner Dissertation.

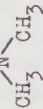
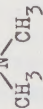
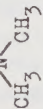
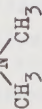
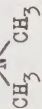
Auf Grund obiger Betrachtungen schien es nun interessant, die von H. Graf untersuchten Substanzen dahingehend abzuändern, eine schwefelhaltige Aminosäure - wegen der leichten Zugänglichkeit das d,l-Methionin - zum Alkohol zu reduzieren und mit Benzoesäure-Derivaten zu verestern. Die Aminogruppe des Methionins wurde einmal dimethyliert und zum anderen zum Piperidinring geschlossen. Als Benzoesäurereste fanden p-Alkoxy- und p-Alkylmerkapto-Derivate Verwendung.

Die Einführung von Alkoxysubstituenten in lokalanästhetisch wirksame Benzoesäureester geht auf Untersuchungen von C. Rohmann u. Mitarbeiter (19) zurück. Mit dieser neuen Gruppe von Ätherestern konnten ausgezeichnete lokalanästhetische Effekte erzielt werden. So wurde das p-Butoxybenzoesäure-diäthylamino-äthylester-hydrochlorid unter dem Namen Statacain in die Therapie eingeführt (20). Das homologe Äthoxyderivat kam als Intracaine in den USA in den Handel (21, 22, 23).

In Tabelle 1 (Seite 7) sind die in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Körper aufgeführt.

Betrachtet man die im Laufe der Zeit aufgefundenen lokalanästhetisch wirksamen Substanzen, so dürfte es wohl schwerfallen, irgendeinen Zusammenhang zwischen der chemischen Konstitution und ihrer Wirkung zu finden. Einmal ist die Wirkungsweise der Pharmaka noch nicht bis in alle Einzelheiten bekannt. Sie muss als ein äusserst komplizierter Vorgang angesehen werden, der aus einer Reihe von gleichzeitig und nacheinander verlaufender Teilreaktionen besteht. Zum anderen sind die Lokalanästhetika in den verschiedensten chemischen Körperklassen zu suchen, die sich nicht ohne weiteres miteinander vergleichen lassen. Trotzdem ist wiederholt der Versuch unternommen worden,

Tabelle 1

Reihe 1	Reihe 2
I C_2H_5-O-  $-COO-CH_2-CH-CH_2-CH_2-S-CH_3$ 	VII C_2H_5-O-  $-COO-CH_2-CH-CH_2-CH_2-S-CH_3$ 
II C_3H_7-O-  $-COO-CH_2-CH-CH_2-CH_2-S-CH_3$ 	VIII C_3H_7-O-  $-COO-CH_2-CH-CH_2-CH_2-S-CH_3$ 
III C_4H_9-O-  $-COO-CH_2-CH-CH_2-CH_2-S-CH_3$ 	IX C_4H_9-O-  $-COO-CH_2-CH-CH_2-CH_2-S-CH_3$ 
IV C_2H_5-S-  $-COO-CH_2-CH-CH_2-CH_2-S-CH_3$ 	X C_2H_5-S-  $-COO-CH_2-CH-CH_2-CH_2-S-CH_3$ 
V C_3H_7-S-  $-COO-CH_2-CH-CH_2-CH_2-S-CH_3$ 	XI C_3H_7-S-  $-COO-CH_2-CH-CH_2-CH_2-S-CH_3$ 
VI C_4H_9-S-  $-COO-CH_2-CH-CH_2-CH_2-S-CH_3$ 	XII C_4H_9-S-  $-COO-CH_2-CH-CH_2-CH_2-S-CH_3$ 

allgemein gültige Beziehungen zwischen der chemischen Konstitution und der lokalanästhetischen Wirkung aufzustellen.

So befasste sich u.a. auch N. Lofgren (24) mit diesem Problem und kam auf Grund seiner Literaturstudien und eigener eingehender Untersuchungen zu dem Schluss, dass die meisten brauchbaren Lokalanästhetika bis auf wenige Ausnahmen folgender einfachen Formel entsprechen:

Aromatischer Rest - Zwischenkette - Aminogruppe.

Eine ähnliche, aber allgemeiner gehaltene Vorstellung entwickelte A. Quevauviller (25). Danach setzen sich die Lokalanästhetika aus einem lipophilen Anteil, im allgemeinen ein cyklischer oder heterocyklischer Kohlenwasserstoff, substituiert durch isostere Gruppen, und einem hydrophilen Anteil, im allgemeinen ein Aminoalkohol oder entsprechende Isostere, zusammen. Beide Anteile werden durch eine Ester- oder isostere Brücke verbunden.

C. Rohmann und Mitarbeiter (19) und J. Büchi (26) weisen jedoch ausdrücklich darauf hin, dass sich solche verallgemeinernden Aussagen eben wegen der ausserordentlichen Mannigfaltigkeit der lokalanästhetisch wirksamen Verbindungen nicht halten lassen, da es zu viele Ausnahmen gibt. Nur bei chemisch sehr nahe verwandten Gruppen, möglichst homologen Reihen, lassen sich gewisse Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung erkennen.

Wenn - wie oben schon erwähnt - die Wirkungsweise der Arzneimittel auch noch nicht bis in alle Einzelheiten verfolgt werden kann, so lässt doch die Kenntnis einiger Teilmechanismen, wie Resorption, Transport und Verteilung im Organismus, Anreicherung am Wirkungsort, Adsorption und Stabilität, erkennen, dass bestimmten physikalisch-chemischen Eigenschaften eine nicht geringe Bedeutung zuzumessen ist. So ist schon bald versucht worden, pharmakologisch wirksame Stoffe auf ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften hin zu untersuchen, um vielleicht

auf diesem Wege Beziehungen zur Wirkungsstärke und auch, da ja die physikalisch-chemischen Eigenschaften von der Struktur der Substanz mit bedingt sind, Beziehungen zwischen der chemischen Konstitution und ihrer pharmakologischen Wirkung zu finden.

So sind z. B. alle bisher aufgestellten Narkose-Theorien auf bestimmte physikalisch-chemische Eigenschaften zurückgeführt worden.

In gewisser Hinsicht lässt sich die Wirkungsweise der Lokalanästhetika mit diesen Narkose-Theorien vergleichen, wobei die Lokalanästhesie als partielle, reversible Narkose des peripheren Nervensystems angesehen werden kann.

Von dieser Voraussetzung ausgehend sind von C. Rohmann u. Mitarbeitern (19, 27-31) von J. Büchi u. Mitarbeiter (32) und vielen anderen Forschern verschiedene physikalisch-chemische Eigenschaften wie u.a. die Oberflächenspannung und Adsorbierbarkeit, die Verseifungsgeschwindigkeit und Dissoziationskonstante, der Verteilungskoeffizient und das Diffusionsvermögen an einigen Körperklassen untersucht worden. Dabei konnte festgestellt werden, dass insbesondere in homologen Reihen eine gewisse Parallelität zwischen physikalisch-chemischen Eigenschaften und pharmakologischer Wirkung anzutreffen ist.

Es darf jedoch nicht übersehen werden, dass sich diese beiden Wirkungsgruppen - Narkotika und Lokalanästhetika - vor allem in ihrem chemischen Aufbau erheblich unterscheiden. Die Narkotika sind in der Regel chemisch indifferent, apolare Stoffe, während die Lokalanästhetika durchweg polar aufgebaut sind. Auch in der Applikationsart bestehen wesentliche Unterschiede.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten die Oberflächenspannung und die Verseifungsgeschwindigkeit der bereits oben aufgezeichneten neuen Körper bestimmt und mit ihrer pharma-

kologischen Wirkung verglichen werden. Von besonderem Interesse war dabei die Wirkung zu überprüfen, die durch die Einführung zweier Schwefelatome in das Aminoestermolekül resultierte. Eine orientierende pharmakologische Untersuchung, bei der jeweils die Anfangs- und Endglieder der vier homologen Reihen geprüft wurden, fand in den Pharmakologischen Laboratorien der Farbwerke Hoechst statt. ^{x)}

^{x)} Auch an dieser Stelle sei der Farbwerke Hoechst AG für die pharmakologischen Untersuchungen herzlichst gedankt.

	Seite
2 Chemischer Teil	12
2.1 Allgemeiner chemischer Teil	12
2.1.1 Die Darstellung der Benzoessäurederivate	12
2.1.2 Die Darstellung der Benzoessäurechloride	13
2.1.3 Die Darstellung der Methioninole	13
2.1.4 Die Darstellung der Aminoester- hydrochloride	17
2.2 Praeparativer Teil	18
2.2.1 Allgemeines	18
2.2.2 Die Darstellung der p-Alkoxy- und p-Alkyl-merkapto-benzoessäuren	19
2.2.3 Die Darstellung der Benzoessäurechloride	22
2.2.4 Die Darstellung der Methioninole	24
2.2.5 Die Darstellung der Aminoester- hydrochloride	28

2 Chemischer Teil

2.1 Allgemeiner chemischer Teil

2.1.1 Die Darstellung der Benzoesäure-Derivate

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Darstellung der p-Alkoxy- als auch die der p-Alkylmerkapto-benzoesäuren in Anlehnung an die Arbeit von C. Rohmann und T. Wischniewski (18). Nach J. B. Cohen und H. W. Dudley (33) konnte durch Reaktion von p-Oxybenzoesäure mit Diäthylsulfat die p-Äthoxybenzoesäure in einer Ausbeute von 91 % der Theorie erhalten werden, während die n-Propyl- und n-Butyl-Homologen in einer Ausarbeitung der Methode von L. Claisen und O. Eisleb (34) aus p-Oxybenzoesäuremethylester und den entsprechenden Alkylhalogeniden dargestellt wurde. Jedoch wurden nicht - wie von oben genannten Autoren angegeben - die Alkyljodide, sondern unter Zusatz einer geringen Menge von Kaliumjodid als Reaktionskatalysator, die Alkylbromide zur Reaktion gebracht. Als Bromwasserstoffakzeptor diente Kaliumkarbonat.

Zur Darstellung der Alkylmerkapto-benzoesäuren schien die von R. Leukart (35) erstmals beschriebene und von J. J. Donleavy und J. English (36) modifizierte Methode am meisten geeignet. Danach wird p-Aminobenzoesäure nach C. F. H. Allen und D. D. Mc Kay (37) diazotiert und mit Kaliumäthylxanthogenat der Xanthogensäureester hergestellt. Bei der alkalischen Verseifung des Xanthogensäureesters konnte gleichzeitig durch Zusatz von Diäthylsulfat bzw. Alkylbromid die Verätherung durchgeführt werden. Es ist vorteilhaft, zunächst das entstandene Natriumsalz bei -10 bis -15° C auszufrieren und aus Wasser umzukristallisieren, um erst dann aus der wässrigen Natriumsalz-Lösung die Säure zu fällen. Die schwach gelb gefärbten Säuren wurden dann aus verschiedenen organischen Lösungsmitteln umkristallisiert.

2.1.2 Die Darstellung der Benzoessäurechloride

Die Säurechloride der p-Alkoxy- und p-Alkylmerkapto-benzoensäuren konnten durch Behandlung mit Thionylchlorid in guten Ausbeuten erhalten werden. Eine Entalkylierung, wie sie von J. T. Marsh und H. Stephen (38) erwähnt wird, trat nicht ein.

2.1.3 Die Darstellung der Methioninole

2.1.3.1 Methioninmethylester

E. Fischer (39) trennte schon 1902 ein Aminosäuregemisch über deren Ester und wandte dabei eine Methode aus der klassischen Chemie an, bei der die Aminosäuren in Alkohol suspendiert und Chlorwasserstoffgas als Katalysator benutzt wurde. Eine Schwierigkeit war die Freisetzung der Esterbasen, die teilweise gut wasserlöslich sind, und daher nur mit grossen Verlusten erhalten werden konnten. Mit diesem Problem befassten sich in letzter Zeit verschiedene Autoren. H. Adkins und H. R. Billica (40) verwendeten Bariumoxyd, G. Hillmann (41) mit Ammoniak gesättigtes Chloroform und R. W. Chambers und F. H. Carpenter (42) Triäthylamin in einem Methanol-Äther-Gemisch. In dieser Arbeit wurde die freie Esterbase nach einer Vorschrift von M. Brenner und V. Kocher (43) dargestellt. Danach werden die Esterhydrochloride in Wasser gelöst, mit Äther überschichtet und auf -10° C abgekühlt. Unter ständigem Rühren wurde die Lösung unter allmählicher Zugabe von 25 %igem Ammoniak schwach phenolphthalein-alkalisch gestellt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, nachdem die wässrige Lösung mit Natriumchlorid gesättigt war. Die Ausbeute lag bei 85 % der Theorie.

2.1.3.2 Dimethylmethioninmethylester

Von verschiedenen Autoren (44 - 46) wurde aufgezeigt, dass sowohl primäre als auch sekundäre Amine in der Kälte mit Formaldehyd reagieren, und zwar entweder unter Wasseraustritt zu einer Schiff'schen Base oder zu einem Aldehydammoniak (Leukart-Wallach-Reaktion).

W. Eschweiler (47) führte diese Arbeit weiter, indem er die Reaktion in der Hitze und in Gegenwart von Säuren (als Katalysator) vornahm. Es tritt dabei Ersatz der am Stickstoff gebundenen Wasserstoffatome durch Methylgruppen ein. Formaldehyd wird zu Kohlendioxyd oxydiert.



H. T. Clark, H. B. Gillepsie und S. Z. Weiss Haus (48) änderten die Leukart-Wallach-Reaktion dahingehend ab, dass sie eine Säure verwendeten, die direkt an der chemischen Reaktion mitbeteiligt ist, nämlich die Ameisensäure (Eschweiler-Clark-Reaktion).



Von oben genannten Autoren wurde diese Methode erstmals zur Dimethylierung von Aminosäuren herangezogen. So ergaben einige Aminosäuren beim Erhitzen von 2 Mol Formaldehyd und 4 - 8 Mol Ameisensäure die jeweiligen Dimethylaminosäuren. In der vorliegenden Arbeit wurde der Dimethylmethioninmethylester nach der Eschweiler-Clark-Reaktion in ca. 65 %iger Ausbeute erhalten.

Der Versuch, den Diäthylmethioninmethylester nach der Eschweiler-Clark-Reaktion mit Acetaldehyd und Ameisensäure darzustellen, gelang nicht. Es fand wohl eine Alkylierung statt, jedoch resultierte nicht das Diäthyl-, sondern das Monoäthylderivat, und zwar nur in geringer Ausbeute. Die Synthese des Diäthylmethioninmethylesters,

dessen Reduktion zum Alkohol und die Veresterung mit Benzoessäurederivaten ist vorgesehen.

2.1.3.3 N-Cyclopentanomethioninmethylester

Über Reaktionen an der Aminogruppe von Aminosäuren ist in älterer und neuerer Literatur viel berichtet. Eine ausführliche Zusammenstellung darüber wurde von Th. Wieland u.a. (49) erbracht. Eine Umwandlung der Aminogruppe in die Piperidinverbindung ist jedoch nicht erwähnt. J. von Braun (50) konnte, nachdem es ihm gelungen war, eine einfache Darstellung von 1,5-Pentamethylenbromid zu finden, verschiedene Synthesen von Piperidinderivaten aus Aminen und 1,5-Pentamethylenbromid durchführen (50, 51). Er setzte dabei z. B. 1,5-Pentamethylenbromid mit einem dreifachen Überschuss an Butylamin zu N-Butylpiperidin in 80 %iger Ausbeute um. Der Überschuss an Butylamin diente als Bromwasserstoff-Akzeptor. In 100 %iger Ausbeute stellte er N-Phenylpiperidin aus Anilin und 1,5-Dibrompentan her. Um die Reaktion nicht zu heftig werden zu lassen, setzte er noch das doppelte Volumen Äther zu. Ein anderer Autor (52) beschreibt die Synthese von Antipyrilpiperidin aus Aminoantipyrin und Dibrompentan, die ebenfalls in guter Ausbeute verlief.

In der vorliegenden Arbeit wurde als Bromwasserstoff-Akzeptor Triäthylamin verwendet, welches sich in der ätherischen Lösung nach ca. 20 Minuten als Triäthylaminhydrobromid abzuscheiden begann. Nach zwei Stunden war die Reaktion beendet, und aus der abfiltrierten, alkalisch gestellten ätherischen Lösung konnte die gewünschte Esterbase nach Trocknen über Pottasche im Vakuum destilliert werden. Die Ausbeute betrug ca. 62 %.

2.1.3.4 Reduktion der Methioninmethylester

Die Aminoalkohole sind durch Reduktion der substituierten Aminosäureester gewonnen worden, was nach verschiedenen Methoden durchführbar ist. So wurden von P. Karrer und

Mitarbeitern (14, 15) einige Aminoalkohole nach Bouveault und Blanc mit Alkohol und Natrium erhalten, wobei durch Anwendung höherer Alkohole die Ausbeute (53) etwas gesteigert werden konnte. Auch eine Reduktion auf katalytischem Wege bei hohen Temperaturen und grossen Drucken ist möglich. Ein neues Reduktionsmittel ist das Lithium-Aluminiumhydrid. Erstmals von H. Schlesinger, A. Finholt und A. Bond (54) im Jahre 1947 beschrieben, wurde das Reagenz nach grundlegenden Arbeiten von R. Nystrom und W. G. Brown (55) auf Grund seiner mannigfaltigen Anwendungsmöglichkeiten in der präparativen Chemie schnell bekannt. Die Reaktionen sind ohne grossen apparativen Aufwand und in kurzer Zeit durchzuführen. Eine Monographie von V. M. Mičović und M. C. Mikailović berichtet zusammenfassend darüber (56). Andere Metallhydride wie Natrium-Borhydrid, Lithium-Borhydrid und Magnesium-Aluminiumhydrid wurden später entwickelt und können, da sie im Gegensatz zu Lithium-Aluminiumhydrid weniger heftig reagieren, für Spezialzwecke verwendet werden. In einer ausführlichen Monographie von N. G. Gaylord (57) wird über die Vielseitigkeit dieser Reagentien berichtet.

Den Reaktionsmechanismus bei der Reduktion einer Esterfunktion zum Alkohol mit Lithium-Aluminiumhydrid erklärt H. Hörmann (58). Danach lagert sich an das positivierte Kohlenstoffatom der karbonylgruppe ein vom komplexen Aluminiumhydrid-Anion stammendes Wasserstoff-Anion an. Das Aluminium reagiert als Zentralatom mit dem negativen Sauerstoff. Am komplexen Hydrid-Ion kann diese Reaktion viermal stattfinden. Diese Umsetzung ist in etwa mit einer Grignard-Reaktion zu vergleichen.

Die Darstellung der Methioninolderivate erfolgte nach den von W. G. Brown (59) ausgearbeiteten Richtlinien (vergleiche praeparativen Teil). Die Ausbeuten lagen bei über 90 % der Theorie.

2.1.4 Darstellung der Aminoester-hydrochloride

2.1.4.1 Dimethylmethioninolester-hydrochloride

Die Gewinnung der Aminoester-hydrochloride dieser Gruppe erfolgte in der üblichen Weise durch Reaktion von Aminoalkohol und Säurechlorid in Chloroform in guter Ausbeute. Die Aminoalkohole wurden in einem 10 %igen Überschuss in Ansatz gebracht. Unter starker Wärmeentwicklung verlief die Reaktion relativ rasch. Der Versuch, die Körper durch Freisetzung der Esterbasen mit anschliessender Destillation zu reinigen, konnte nicht durchgeführt werden, da sich die Substanzen auch im Hochvakuum nicht untersetzt fraktionieren liessen. Beim Ausfällen mit absolutem Äther resultierte nur eine gelb gefärbte zähflüssige Masse, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Die Esterhydrochloride wurden, nachdem das Chloroform im Vakuum abgezogen worden war, in wenig Essigester aufgenommen und mit absolutem Äther bis zur gerade auftretenden schwachen Trübung versetzt. Nachdem sich die ersten Kristalle gebildet hatten, wurde langsam weiter bis zur vollständigen Fällung absoluter Äther zugegeben. Das so erhaltene Rohprodukt wurde bis zur Schmelzpunktkonstanz aus Essigester mit Äther umgefällt. Die Ausbeute betrug im Durchschnitt 78 % der Theorie.

2.1.4.2 N-Cyclopentanomethioninolester-hydrochloride

In gleicher Weise wurde versucht, die Esterhydrochloride dieser Reihe herzustellen. Jedoch trat auch nach Variation sowohl des Lösungsmittels als auch der Versuchsbedingungen keine Veresterung ein, da der Aminoalkohol nach kurzer Reaktionsdauer als Hydrochlorid ausfiel. Eine weitere Versuchsanordnung, bei der das Säurechlorid - gelöst in Chloroform oder auch in Tetrachlorkohlenstoff - mit dem Aminoalkohol-hydrochlorid zur Reaktion gebracht wurde, zeigte wohl nach mehreren Stunden eine geringe Chlorwasserstoff-Entwicklung, also eine Veresterung, doch war

die Ausbeute in keiner Weise befriedigend. Schliesslich konnten die Piperidinomethioninolester-hydrochloride nach folgender Methode in guter Ausbeute erhalten werden.

0,1 Mol N-Cyclopentanomethioninol-hydrochlorid, hergestellt durch Fällen mit Salzsäure-Äther aus einer Lösung des Methioninols in absolutem Alkohol, wurde in kleinen Anteilen direkt zum Säurechlorid (0,1 Mol) hinzugefügt und unter Vakuum verschmolzen, wobei heftige Gasentwicklung eintrat. Gegen Ende der Reaktion wurde wenig Chloroform zugegeben und noch mehrere Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Esterhydrochlorid konnte, mit Äther gefällt, kristallin erhalten werden. Die Reinigung durch Destillation der Esterbasen liess sich auch bei dieser Körpergruppe nicht in Anwendung bringen. Die schwer wasserlöslichen Esterhydrochloride wurden aus Wasser bis zur Schmelzpunktkonstanz umkristallisiert. Durchschnittliche Ausbeute 85 % der Theorie.

2.2 Praeparativer Teil

2.2.1 Allgemeines

Die in der vorliegenden Arbeit neu synthetisierten Verbindungen wurden durch die Hydrochloride und Pikrate charakterisiert. Die Identifizierung erfolgte durch die Gehaltsbestimmung des Schwefels nach Wickbold, des Stickstoffs nach Dumas und des Chlors nach Carius. Bei bereits bekannten Zwischenprodukten wurden die in der Literatur angegebenen Daten mit aufgeführt. Die Vorstufen zu den erstmals dargestellten Aminoalkoholen und diese selbst wurden durch ihren Kochpunkt charakterisiert und durch Stickstoffbestimmungen identifiziert. Der Stickstoffgehalt konnte durch Titration mit 0,1 n-Salzsäure in Wasser ermittelt werden. Als Indikator fand der Mischindikator nach Tashiro Verwendung. Alle Schmelzpunkte

wurden mit Hilfe des Schwefelsäure-Schmelzpunktapparates nach Thiele bestimmt und sind nicht korrigiert.

2.2.2 Die Darstellung der p-Alkoxy- und p-Alkylmerkapto-benzoesäuren

2.2.2.1 p-Äthoxybenzoesäure

69,0 g p-Oxybenzoesäure (0,5 Mol) und 108 g Diäthylsulfat (0,7 Mol) wurden mit 500 ml 10 %iger Natronlauge drei Stunden unter Rückfluss und unter Rühren erhitzt. Die durch Ausfällen mit Salzsäure erhaltene p-Äthoxybenzoesäure wurde aus Alkohol umkristallisiert.

Ausbeute: 65,5 g = 79 % d. Th.

Fp. 194 - 194,5° C

Lit. (33) Fp = 195° C

Weisse Schuppen aus Äthanol 70 %.

2.2.2.2 p-n-Propoxybenzoesäure

In Anlehnung an das Claisen-Verfahren (35) wurden 125 g p-Oxybenzoesäuremethylester (1 Mol) mit 135 g n-Propylbromid (1,1 Mol), 200 ml Methyläthylketon, 140 g getrocknetem und feinst gepulvertem Kaliumkarbonat und 1 g Kaliumjodid acht Stunden unter kräftigem Rühren und Rückflusskühlung am Sieden gehalten. Der entstandene Ätherester wurde im Vakuum fraktioniert.

Ausbeute: 135 g = 86 % d. Th.

Kp 12 mm 164.- 166° C

Lit. (60) Kp_{40 mm} 189-191° C

Farbloses viskoses Öl.

Der erhaltene Methylester liess sich durch ein 1 1/2-stündiges Kochen mit Natronlauge (15 %) verseifen. Die gefällte Säure wurde aus Ligroin umkristallisiert.

Ausbeute: 120,5 g = 98 % d. Th.

Fp 145 - 146° C milchig trüb, 155° C klar

Lit. (61) Fp = 145° C milchig, 154° C klar

Kräftige weisse Nadeln.

Bei der Feststellung des Schmelzpunktes fiel auf, dass die Substanz wohl einen scharfen Schmelzpunkt aufweist, jedoch erst bei höherer Temperatur eine klare Schmelze ergab. Diese Erscheinung ist auch in der Literatur (62) erwähnt.

2.2.2.3 p-n-Butoxybenzoesäure

152 g p-Oxybenzoesäuremethylester (1,0 Mol),

150 g n-Butylbromid (1,1 Mol),

1 g Kaliumjodid,

200 ml Methyläthylketon und

140 g feinst gepulvertes und getrocknetes Kaliumkarbonat wurden wie oben beschrieben zur Reaktion gebracht und der Ätherester im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 153 g = 75 % d. Th.

Kp $_{13\text{ mm}}$ 173 - 175° C Lit. (60) Kp $_{31\text{ mm}}$ 196 - 197,5° C

Farbloses viskoses Öl.

Der Ester wurde mit 500 ml 20 %iger Natronlauge in zwei Stunden verseift und wie üblich aufgearbeitet und aus verdünntem Alkohol (60 %) umkristallisiert.

Ausbeute: 136 g = 98 % d. Th.

Fp 145,5 - 146° C milchig trüb, 157,5° C klar

Lit. (61) Fp = 146,7° C milchig, 160,2° C klar

Starke weisse Prismen und Nadeln.

2.2.2.4 p-Äthylmerkaptobenzoessäure

137 g p-Aminobenzoessäure (1 Mol) wurden diazotiert.

Die Diazoniumsalzlösung wurde in kleinen Anteilen in eine

frisch bereitete 70 %ige heisse Lösung von
160 g Kaliumäthylxanthogenat p.a. "Merck" (1 Mol)
und 26,5 g Natriumkarbonat (0,25 Mol) eingetragen.
In Abänderung der Vorschrift von J. Donleavy und
J. English (37) wurden nun zuerst 154 g Diäthylsulfat
(1 Mol) zugesetzt und unter Rühren zum Sieden gebracht.
In diese Mischung wurden dann langsam 44 g Natriumhydroxyd
(1,1 Mol) eingetragen und das Reaktionsgemisch noch
ca. 5 Stunden am Rückfluss unter kräftigem Rühren erhitzt.

Das Natriumsalz der p-Äthylmerkaptobenzoesäure kristalli-
sierte bei -10° C nach längerem Stehen in Form von
gelben Schuppen aus und wurde aus wenig Wasser umkri-
stallisiert. Durch Füllen mit Salzsäure aus der nur noch
schwach gelb gefärbten Natriumsalzlösung konnte die
freie Säure nach Umkristallisation aus Aceton als weit-
gehend sauberes Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 98,5 g = 54 % d. Th.

Fp $144,5 - 145^{\circ}$ C Lit. (36) Fp = 145° C

Gelblichweisse Nadeln

2.2.2.5 p-n-Propylmerkaptobenzoesäure

Die Diazoniumsalzlösung von 102,8 g p-Aminobenzoesäure
(0,75 Mol) wurde wie oben mit einer äquivalenten Menge
Kaliumäthylxanthogenatlösung umgesetzt, 184,5 g n-Propyl-
bromid (1,5 Mol) zugegeben und 33 g Natriumhydroxyd
(0,75 Mol) in kleinen Anteilen unter Rühren und Rückfluss
zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 8 Stunden am Sieden
gehalten, aufgearbeitet und gereinigt. Die erhaltene
p-n-Propylmerkaptobenzoesäure wurde aus Benzol umkristal-
lisiert.

Ausbeute: 72 g = 49 % d. Th.

Fp. $142 - 143^{\circ}$ C Lit. (18) Fp = $142,6 - 143,7^{\circ}$ C

Schwach gelb gefärbte Plättchen.

2.2.2.6 p-n-Butylmercaptobenzoessäure

68,5 g p-Aminobenzoessäure (0,5 Mol),
80 g Kaliumäthylxanthogenat (0,5 Mol) und
137 g n-Butylbromid (1,0 Mol) wurden nach dem gleichen
Verfahren zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet.
Umkristallisation aus Aceton.

Ausbeute: 59 g = 56 % d. Th.

Fp 120° C

Lit. (63) Fp = 118,5 - 120° C

Schwach gelb gefärbte Schuppen.

2.2.3 Die Darstellung der Benzoessäurechloride

Die Alkoxy- bzw. Alkylmerkapto-benzoessäuren wurden
jeweils mit der vierfachen molaren Menge frisch über
Bienenwachs destillierten Thionylchlorids am Rückfluss
bis zur völligen Lösung der Säure erhitzt. Das über-
schüssige Thionylchlorid wurde unter vermindertem Druck
abgezogen und der Rückstand im Vakuum fraktioniert.

2.2.3.1 p-Athoxybenzoylchlorid

62 g p-Äthoxybenzoessäure und
177 g Thionylchlorid.

Reaktionsdauer 4 Stunden.

Ausbeute: 63 g = 91,5 d. Th.

Kp 17 mm 146 - 147° C

Lit. (60) Kp 25 mm 170 - 171° C

(18) Kp 18 mm 145° C

Farblose ölige Flüssigkeit.

2.2.3.2 p-n-Propoxybenzoessäurechlorid

67,5 g p-n-Propoxybenzoessäure und
177 g Thionylchlorid.

Reaktionsdauer 1 Stunde.

Ausbeute: 69 g = 94 % d. Th.

Kp 15 mm 149 - 150° C Lit. (60) Kp 30 mm 175 - 178° C
(18) Kp 18 mm 154 - 155° C

Schwach gelbe, ölige Flüssigkeit.

2.2.3.3 p-n-Butoxybenzoesäurechlorid

72 g p-n-Butoxybenzoesäure und

177 g Thionylchlorid.

Reaktionsdauer 30 Min.

Ausbeute: 75 g = 94 % d. Th.

Kp 15 mm 162 - 163° C Lit. (60) Kp 33 mm 191 - 193° C
(18) Kp 18 mm 168 - 169° C

Farblose ölige Flüssigkeit.

2.2.3.4 p-n-Äthylmerkaptobenzoesäurechlorid

68,3 g p-Äthylmerkaptobenzoesäure und

177 g Thionylchlorid.

Reaktionsdauer 1 1/2 Stunde.

Ausbeute: 70 g = 93 % d. Th.

Kp 15 mm 166,5 - 167° C Lit. (64) Kp 4 mm 137 - 143° C
(18) Kp 12 mm 162 - 163° C

Schwach gelbe, ölige Flüssigkeit.

2.2.3.5 p-n-Propylmerkaptobenzoesäurechlorid

73,5 g p-n-Propylmerkaptobenzoesäure und

177 g Thionylchlorid.

Reaktionsdauer 40 Min.

Ausbeute: 62,5 g = 77 % d. Th.

Kp 15 mm 173 - 174° C Lit. (18) Kp 16 mm 175° C

Schwach gelbe, ölige Flüssigkeit.

2.2.3.6 p-n-Butylmerkaptobenzoessäurechlorid

78,7 g p-n-Butylmerkaptobenzoessäure und

177 g Thionylchlorid.

Reaktionsdauer 50 Min.

Ausbeute: 74,5 g = 87 % d. Th.

Kp 15 mm	179 - 180° C	Lit. (63) Kp	5 mm	160 - 165° C
		(18) Kp	16 mm	181° C

Schwach gelbe, ölige Flüssigkeit.

2.2.4 Die Darstellung der Methioninole

2.2.4.1 Methioninmethylester

750 ml absoluten Methanols wurden mit getrocknetem Chlorwasserstoff angereichert. Dazu wurden langsam unter dauernder Chlorwasserstoffzufuhr 150 g d,l-Methionin (1,0 Mol) gegeben. Nach Sättigung mit Chlorwasserstoffgas wurde eine Stunde am Rückfluss erhitzt und der Alkohol bei einer Wasserbadtemperatur von 50 - 60° C im Vakuum abgezogen. Das zurückbleibende, stark viskose Öl wurde erneut mit 750 ml absolutem Methanol versetzt und mit Chlorwasserstoffgas gesättigt. Nachdem wiederum am Rückfluss erhitzt und der Alkohol im Vakuum abgezogen wurde, blieb eine gelb gefärbte zähflüssige Masse, die nach mehreren Stunden zu einer weissen, strahlig kristallinen Substanz - dem Hydrochlorid des Methioninmethylesters - erstarrte.

Der aufgelockerte Kristallkuchen wurde in 300 ml Wasser gelöst, mit 500 ml Äther überschichtet und auf -10° abgekühlt. Unter ständiger Kühlung wurde die Lösung mit 25 %igem Ammoniak schwach phenolphthaleinalkalisch gestellt. Das ausgefallene Ammonchlorid wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen und verworfen. Nach Trennung im Scheideltrichter wurde die mit Natriumchlorid gesättigte

wässrige Phase mit Äther extrahiert, der Äther mit frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknet, abgezogen und der Rückstand - eine schwach gelb gefärbte, ölige Flüssigkeit - einer Vakuumdestillation unterworfen.

Ausbeute: 140 g = 85 % d. Th.

Kp $_{15\text{ mm}}$ 128 - 129° C

Farblose, schwach ölige Flüssigkeit von eigenartigem Geruch.

Analyse:	berechnet	gefunden
N	8,53 %	8,51 %
		8,54 %

2.2.4.2 Dimethylmethioninmethylester

Zunächst wurde eine Lösung von Formaldehyd in absolutem Methanol hergestellt. Dazu wurden Paraformaldehyd und Sand gemischt und in einem schwer schmelzbaren Weithals-Erlenmeyerkolben stark erhitzt. Der Sand soll ein Zusammenballen und Flüssigwerden des Paraformaldehyds verhindern. Das entstehende Formaldehyd wurde durch ein weites, möglichst kurzes Glasrohr in eine gewogene und gekühlte Vorlage von absolutem Methanol geleitet. Der Prozentgehalt von Formaldehyd wurde durch Wiegen ermittelt.

Nun wurden zu 82 g Methioninmethylester (0,5 Mol) 182 g Ameisensäure (2 Mol) und 30 g Formaldehyd (1 Mol) - in absolutem Methanol - gegeben und so lange unter Rückfluss am Sieden gehalten, bis keine Karbonatentwicklung mehr stattfand. Das gelb gefärbte Reaktionsprodukt wurde mit konzentriertem Ammoniak schwach phenolphthaleinalkalisch gestellt, das Methanol im Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von 50 - 60° C abgezogen und der Rückstand mit Äther extrahiert. Nach Trocknung der ätherischen Lösung mit frisch geglühtem Natriumsulfat wurde der Äther unter vermindertem Druck abgezogen und das zurückbleibende gelbe Öl einer Vakuumdestillation unterworfen.

Ausbeute: 70 g = 65,5 % d. Th.

Kp 12 mm $113 - 115^{\circ}$

Farblose, in Wasser kaum lösliche, ölige Flüssigkeit von eigenartigem Geruch.

Analyse:	berechnet	gefunden
N	7,32 %	7,31 %
		7,35 %

2.2.4.3 Dimethylmethioninol

Nach Angaben von W. G. Brown (59) wurden 95,6 g Dimethylmethioninmethylester (0,5 Mol), gelöst in 200 ml absolutem Äther, zu einer Mischung von 19 g Lithiumaluminiumhydrid (0,5 Mol) und 500 ml absolutem Äther unter Rühren, Rückfluss und Kühlung zugetropft. Die Tropfgeschwindigkeit wurde so einreguliert, dass das Reaktionsgemisch eben am Sieden blieb. Es wurde anschliessend noch 30 Minuten auf dem Wasserbad unter Rückfluss und Rühren weiter erhitzt. Dann wurde das Reaktionsprodukt unter Eiskühlung und Rückfluss vorsichtig mit einem Überschuss von Wasser zersetzt. Das entstandene körnige Aluminiumhydroxyd und Lithiumaluminat wurde abfiltriert und mit wenig Äther gewaschen. Das Filtrat wurde mit frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknet, der Äther abgezogen und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Es wurde ein farbloses, aminisch riechendes Öl erhalten.

Ausbeute: 74 g = 92 % d. Th.

Kp 12 mm 128° C

Analyse:	berechnet	gefunden
N	8,58 %	8,55 %
		8,56 %

2.2.4.4 N-Cyclopentanomethioninmethylester
(Piperidinomethioninmethylester)

82 g Methioninmethylester (0,5 Mol), 115 g 1,5-Dibrom-pentan (0,5 Mol) und 202 g Triäthylamin (2 Mol) wurden gemischt und unter Rühren und Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach wenigen Minuten trübte sich das Reaktionsgemisch und nach 15 - 20 Minuten schied sich eine kristalline Masse von Triäthylaminhydrobromid ab. Um ein Zusammenklumpen zu vermeiden, wurden 100 ml absoluter Äther zugesetzt. Nach zweistündigem Erhitzen wurde abgesaugt und der Rückstand mehrmals mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknet und der Äther und das Triäthylamin abgezogen. Der Rückstand, eine schwach gelbe, ölige Flüssigkeit, wurde im Vakuum destilliert, wobei ein farbloses, basisch riechendes Öl anfiel.

Ausbeute: 71,5 g = 62 % d. Th.

Kp 15 mm 158° C

Analyse:	berechnet	gefunden
N	6,05 %	5,98 %
		6,02 %

2.2.4.5 N-Cyclopentanomethioninol

Diese Verbindung wurde analog dem Dimethylderivat durch Reduktion von 115,7 g Piperidinomethioninmethylester (0,5 Mol) mit 19 g Lithiumaluminiumhydrid (0,5 Mol) in absolutem Äther gewonnen. Es wurde in üblicher Weise aufgearbeitet und der Alkohol als farblose, ölige, aminisch riechende Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 91,5 g = 93 % d. Th

Kp 15 mm 170 - 171° C

Analyse:	berechnet	gefunden
N	6,88 %	6,88 %
		6,89 %

Das Hydrochlorid, welches wie oben schon erwähnt, zur Darstellung einer Reihe der Ester benötigt wurde, konnte durch Ausfällen aus einer Lösung von N-Cyclopentano-methioninol in absolutem Alkohol mit salzsaurem absolutem Äther rein und quantitativ erhalten werden.

Fp 117 - 118° C

Analyse:	berechnet	gefunden
Cl	14,8 %	14,81 %
		14,8 %

2.2.5 Die Darstellung der Aminoesterhydrochloride

Die Ester der Reihe 1 (siehe Formelblatt, Tabelle 1) wurden folgendermassen dargestellt:

Säurechlorid (0,1 Mol) - frisch destilliert - und Aminoalkohol (0,11 Mol) wurden je in 60 ml Chloroform gelöst und zusammengegeben. Nach der zunächst lebhaft einsetzenden Reaktion wurde zur Vervollständigung der Umsetzung noch ca. eine Stunde am Rückfluss erhitzt. Das Chloroform wurde im Vakuum abgezogen, der Rückstand in wenig Essigester aufgenommen und mit absolutem Äther bis zur gerade auftretenden Trübung versetzt. Nachdem sich die ersten Kristalle gebildet hatten, wurde langsam weiter bis zur vollständigen Fällung absoluter Äther zugegeben. Die so erhaltenen Rohprodukte wurden bis zur Schmelzpunktkonstanz aus Essigester mit Äther umgefällt.

Zur Darstellung der Körper der Reihe 2 (siehe Formelblatt, Tabelle 1) wurden zu 0,05 Mol frisch destilliertem Säurechlorid in kleinen Anteilen 0,05 Mol Aminoalkoholhydrochlorid zugegeben und diese jeweils im Vakuum unter schwachem Erwärmen zusammengeschmolzen. Dabei wurde eine heftige Gasentwicklung beobachtet. Die klare, bei den Thiomologen schwach gelb gefärbte Schmelze wurde noch bis zur Beendigung der Chlorwasserstoff-Entwicklung mit Chloroform am Rückfluss erhitzt. Das Esterhydrochlorid wurde mit Äther gefällt und aus Wasser umkristallisiert.

Die Pikrate wurden folgendermassen dargestellt:
Eine Lösung von $5 \cdot 10^{-3}$ Mol Aminoesterhydrochlorid in 10 ml 90 %igem Alkohol wurde mit einer alkoholischen Pikrinsäurelösung im geringen Überschuss versetzt. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde bis zur gerade auftretenden Trübung Wasser zugegeben. Das in allen Fällen schön kristalline Pikrat wurde aus 60 %igem Alkohol umkristallisiert.

2.2.5.1 p-Äthoxybenzoesäure-dimethylmethioninolester-hydrochlorid (I)

18,4 g p-Äthoxybenzoylchlorid und
17,9 g Dimethylmethioninol wurden wie oben beschrieben zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet.

Ausbeute: 24,5 g = 70,5 % d. Th.

Hydrochlorid: $C_{16}H_{25}O_3NS \cdot HCl$ Mol.Gew. 347,9

Fp 86 - 88° C

Weisses amorphes Pulver.

Analyse:	berechnet	gefunden
HCl	10,5 %	10,4 % 10,5 %
N	4,05 %	4,1 % 4,0 %
S	9,22 %	9,1 % 9,2 %

Pikrat: Feine gelbe Nadeln.

Fp 121,5 - 122,5° C.

2.2.5.2 p-n-Propoxybenzoesäure-dimethylmethioninolester-hydrochlorid (II)

19,8 g p-n-Propoxybenzoylchlorid und
17,9 g Dimethylmethioninol wurden wie oben beschrieben zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet.

Ausbeute: 29 g = 80 % d. Th.

Hydrochlorid: $C_{17}H_{27}O_3NS \cdot HCl$

Mol. Gew. 361,9

Fp 113 - 114° C

Weisses amorphes Pulver.

Analyse:	berechnet	gefunden
HCl	10,01 %	10,07 % 10,04 %
N	3,87 %	3,80 % 3,91 %
S	8,84 %	8,9 % 8,7 %

Pikrat: Feine gelbe Nadeln.

Fp 96,5 - 97° C.

2.2.5.3 p-n-Butoxybenzoesäure-dimethylmethioninolester-hydrochlorid (III)

21,2 g p-n-Butoxybenzoylchlorid und 17,9 g Dimethylmethioninol wurden wie oben beschrieben zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet.

Ausbeute: 29 g = 77 % d. Th.

Hydrochlorid: $C_{18}H_{29}O_3NS \cdot HCl$

Mol. Gew. 375,95

Fp 104° C

Weisse Nadeln.

Analyse:	berechnet	gefunden
HCl	9,72 %	9,8 % 9,7 %
N	3,73 %	3,76 % 3,77 %
S	8,52 %	8,45 % 8,5 %

Pikrat: Feine gelbe Nadeln.

Fp 80 - 81° C.

2.2.5.4 p-Äthylmerkaptobenzoesäure-dimethylmethioninolester-
hydrochlorid (IV)

20 g p-Äthylmerkaptobenzoylchlorid und
17,9 g Dimethylmethioninol wurden wie oben beschrieben
zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet.

Ausbeute: 28,5 g = 78 % d. Th.

Hydrochlorid: $C_{16}H_{25}O_2NS_2 \cdot HCl$ Mol.Gew. 363,85

Fp 104,5 - 105° C

Feine, schwach gelb gefärbte Nadeln.

Analyse:	berechnet	gefunden
HCl	10,03 %	10,05 %
		10,14 %
N	3,85 %	3,79 %
		3,84 %
S	17,65 %	17,66 %
		17,69 %

Fikrat: reine gelbe Nadeln.

Fp 117 - 118,5° C.

2.2.5.5 p-n-Propylmerkaptobenzoesäure-dimethylmethioninolester-
hydrochlorid (V)

21,4 g p-n-Propylmerkaptobenzoylchlorid und
17,9 g Dimethylmethioninol wurden wie oben beschrieben
zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet.

Ausbeute: 30 g = 79,5 % d. Th.

Hydrochlorid: $C_{17}H_{27}O_2NS_2 \cdot HCl$ Mol.Gew. 377,98

Fp 89 - 90° C

Kräftige, schwach gelb gefärbte Nadeln.

Analyse:	berechnet	gefunden
HCl	9,66 %	9,7 % 9,68 %
N	3,71 %	3,8 % 3,7 %
S	16,99 %	16,8 % 17,1 %

Pikrat: Gelbe Plättchen.

Fp 98 - 100° C.

2.2.5.6 p-n-Butylmercaptobenzoesäure-dimethylmethioninolester-hydrochlorid (VI)

22,8 g p-n-Butylmercaptobenzoylchlorid und
17,9 g Dimethylmethioninol wurden wie oben beschrieben
zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet.

Ausbeute: 33 g = 84 % d. Th.

Hydrochlorid: $C_{18}H_{29}O_2NS_2 \cdot HCl$ Mol.Gew. 392,0

Fp 95,5 - 96,5° C

Schwach gelb gefärbte, kräftige Nadeln.

Analyse:	berechnet	gefunden
HCl	9,3 %	9,3 % 9,25 %
N	3,57 %	3,5 % 3,6 %
S	16,38 %	16,3 % 16,5 %

Pikrat: Gelbe Nadeln.

Fp 93,5 - 95° C

2.2.5.7 p-Äthoxybenzoesäure-piperidinomethioninolester-
hydrochlorid (VII)

9,2 g p-Äthoxybenzoylchlorid und
12 g Piperidinomethioninol-HCl wurden wie auf Seite 28
beschrieben zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet.

Ausbeute: 16 g = 82,5 % d. Th.

Hydrochlorid: $C_{19}H_{29}O_3NS \cdot HCl$ Mol.Gew. 387,95

Fp 189 - 190° C

Feine weisse Nadeln.

Analyse:	berechnet	gefunden
HCl	9,41 %	9,4 % 9,5 %
N	3,61	3,6 % 3,64 %
S	8,26 %	8,2 % 8,3 %

Pikrat: Gelbe kräftige Nadeln.

Fp 133 - 134,5° C.

2.2.5.8 p-n-Propoxybenzoesäure-piperidinomethioninolester-
hydrochlorid (VIII)

9,9 g p-n-Propoxybenzoylchlorid und
12 g Piperidinomethioninol-HCl wurden wie beschrieben
zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet.

Ausbeute: 16,5 g = 82 % d. Th.

Hydrochlorid: $C_{20}H_{31}O_3NS \cdot HCl$ Mol.Gew. 401,98

Fp 152 - 153,3° C

Weisse, körnige Kristalle.

Analyse:	berechnet	gefunden
HCl	9,08 %	9,06 % 9,07 %
N	3,49 %	3,5 % 3,48 %
S	7,98 %	8,0 % 7,9 %

Pikrat: Gelbe Würfel.

Fp 106 - 108° C.

2.2.5.9 p-n-Butoxybenzoesäure-Piperidinomethioninolester-hydrochlorid (IX)

10,6 g p-n-Butoxybenzoylchlorid und
12 g Piperidinomethionin-HCl wurden wie beschrieben
zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet.

Ausbeute: 17,5 g = 84 % d. Th.

Hydrochlorid: $C_{21}H_{33}O_3NS-HCl$ Mol.Gew. 416,0

Fp 146 - 147° C

Feine weisse Nadeln.

Analyse:	berechnet	gefunden
HCl	8,76 %	8,8 % 8,79 %
N	3,36 %	3,3 % 3,4 %
S	7,7 %	7,7 % 7,75 %

Pikrat: Gelbe, zu Büscheln geordnete Nadeln.

Fp 98 - 101° C.

2.2.5.10 p-Äthylmerkaptobenzoesäure-piperidinomethioninolester-hydrochlorid (X)

10 g p-Äthylmerkaptobenzoylchlorid und
12 g Piperidinomethioninol-HCl wurden wie beschrieben
zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet.

Ausbeute: 18,6 g = 93 % d. Th.

Hydrochlorid: $C_{19}H_{29}O_2NS_2-HCl$ Mol.Gew. 404,01

Fp 158 - 159° C

Feine, schwach gelbliche Nadeln.

Analyse:	berechnet	gefunden
HCl	9,04 %	9,05 %
		9,1 %
N	3,47 %	3,39 %
		3,5 %
S	15,9 %	15,9 %
		16,0 %

Pikrat: Gelbe starke Nadeln.

Fp 132 - 133° C.

2.2.5.11 p-n-Propylmerkaptobenzoesäure-piperidinomethioninolester-hydrochlorid (XI)

10,7 g p-n-Propylmerkaptobenzoylchlorid und
12 g Piperidinomethioninol-HCl wurden in gleicher Weise
zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet.

Ausbeute: 17,5 g = 83,5 % d. Th.

Hydrochlorid: $C_{20}H_{31}O_2NS_2-HCl$ Mol.Gew. 418,04

Fp 123,5 - 125° C

Schwach gelb gefärbte, feine Nadeln.

Analyse:	berechnet	gefunden
HCl	8,72	8,70 8,76
N	3,35 %	3,3 % 3,35 %
S	15,34 %	15,3 % 15,4 %

Pikrat: Gelbe Schneeflocken.

Fp 129 - 130,5° C.

2.2.5.12 p-n-Butylmerkaptobenzoesäure-piperidinomethioninolester-hydrochlorid (XII)

11,4 g p-n-Butylmerkaptobenzoylchlorid und
12 g Piperidinomethioninol-HCl wurden wie oben zur
Reaktion gebracht und aufgearbeitet.

Ausbeute: 19,7 g = 91,3 % d. Th.

Hydrochlorid: $C_{21}H_{33}O_2NS_2-HCl$ Mol.Gew. 432,07

Fp 126 - 127° C

Schwach gelb gefärbte, feine Nadeln.

Analyse:	berechnet	gefunden
HCl	8,45 %	8,5 % 8,45 %
N	3,24 %	3,3 % 3,2 %
S	14,85 %	14,8 % 14,7 %

Pikrat: Gelbe starke Nadeln.

Fp 129,5 - 130,5° C.

	Seite
3 Physikalisch-chemischer Teil	38
3.1 Oberflächenaktivität	38
3.1.1 Einleitung	38
3.1.2 Bestimmung der Oberflächenaktivität	39
3.1.3 Diskussion der Ergebnisse	41
3.2 Verseifungsgeschwindigkeit	42
3.2.1 Einleitung	42
3.2.2 Bestimmung der Verseifungsgeschwindig- keitskonstanten	46
3.2.3 Ausführung der Messung	48
3.2.4 Diskussion der Ergebnisse	51

3 Physikalisch-chemischer Teil

3.1 Oberflächenaktivität

3.1.1 Einleitung

Für die Erklärung der Wirkung eines Arzneimittels werden sehr häufig physikalisch-chemische Eigenschaften herangezogen. So hat bei den Narkotika J. Traube (65) als erster auf die Bedeutung der Oberflächenaktivität hingewiesen. Bekanntlich erfolgt die Unterbrechung der Nervenleitung an den Ranvier'schen Schnürringen und, wie G. Kato (66) bei seinen Versuchen am isolierten Nerv feststellen konnte, äusserst rasch. Daraus schloss N. Löfgren, dass z. B. die Wirkung der Lokalanästhetika an der Oberfläche oder in den äusseren Schichten der Nervenmembran einsetzt. Er hielt es für möglich, dass das Pharmakon die für die Aufrechterhaltung des Stoffwechsels notwendigen Stoffe, welche von der Lipoproteid-Schicht der Zellmembran adsorbiert werden verdrängt. Bei mehreren, gleichzeitig vorhandenen oberflächenaktiven Stoffen besteht jedoch die Gesetzmässigkeit, dass der aktivere Stoff den weniger aktiven Stoff aus der Grenzschicht verdrängt (67, 68). Ein gut oberflächenaktives Pharmakon vermag sich also an der Zellmembran anzureichern und somit den Stoffwechselprozess zu unterbinden, zu narkotisieren.

Obwohl diese Theorie für die Narkosewirkung entwickelt worden war, wurde sie auch zur Deutung der Wirkung der Lokalanästhesie herangezogen. Die ersten Angaben über die Beziehungen zwischen der Oberflächenaktivität eines Lokalanästhetikums und seiner Wirkung gehen auf Arbeiten von R. Adams und Mitarbeiter (69) zurück, bei welchen homologe Reihen von Alkylestern der p-Aminobenzoesäure untersucht worden sind. Es konnte eine deutliche Beziehung zwischen Oberflächenaktivität und Lipoidlöslichkeit einerseits und pharmakologischer Wirkung andererseits

festgestellt werden. K. Miescher (70) überprüfte diese Zusammenhänge - u.a. an einigen der bekanntesten Lokalanästhetika, wie Novocain, Cocain und Percain - und fand auch hier, obwohl es sich um drei sehr verschiedene chemische Körper handelt, eine klare Parallelität zwischen Oberflächenaktivität und Wirkungsstärke. An einer homologen Percain-Reihe fand er die gleichen Zusammenhänge.

Um die Versuchsbedingungen den Verhältnissen im Organismus anzugleichen, arbeiteten C. Rohmann und B. Scheuerle (27) unter Einhaltung des pH-Wertes des Gewebes von 7,3. Sie untersuchten sowohl gebräuchliche Lokalanästhetika als auch eine Reihe von ihnen synthetisierter Alkoxybenzoesäureaminoester. Auch dabei fanden sie eine gute Übereinstimmung zwischen Oberflächenaktivität und Wirkungskonzentration. Noch von zahlreichen weiteren Forschern sind die gleichen Beobachtungen an verschiedenen lokalanästhetisch wirksamen Körperklassen innerhalb homologer Reihen gemacht worden.

3.1.2 Bestimmung der Oberflächenaktivität

Die relativen Oberflächenspannungen wurden nach der Tropfenmethode mit einem Stalagmometer nach J. Traube (71) bestimmt. Die 0,05 molaren wässrigen Lösungen der Aminoesterhydrochloride waren auf $20^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}$ temperiert. Die Raumtemperatur betrug $20^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}$. Um eine gleichmässige Tropfenbildung zu gewährleisten, befand sich die Abtropffläche des Stalagmometers kurz über der temperierten Flüssigkeitsoberfläche und etwa 10 cm innerhalb des Temperiergefässes. Die mittlere Abtropfgeschwindigkeit lag bei 4 sec. pro Tropfen. Sämtliche Lösungen sind mit ausgekochtem und vor Kohlendioxyd geschützt aufbewahrt, bidestilliertem Wasser hergestellt worden. Bei dieser Versuchsanordnung wurden für dieses Wasser 47,67 Tropfer gezählt. Vor jeder Messreihe waren Temperiergefäß,

Stalagmometer und Pyknometer mit Chromschwefelsäure gründlich gereinigt und mit bidestilliertem Wasser nachgespült worden.

Das verwendete Stalagmometer liess eine Genauigkeit der Bestimmung von $\pm 0,03$ Tropfen zu. Die in Tabelle 2 angegebenen Tropfenzahlen sind Mittelwerte aus je 7 - 10 Einzelmessungen. Die Abweichung vom Mittelwert lag bei $\pm 0,1 \%$, die maximale Abweichung bei $0,5 \%$.

Die Dichten der Lösungen wurden mit einem 27 ml Pyknometer mit einer Genauigkeit von $0,01 \%$ ermittelt. Die Oberflächenspannung des reinen Wassers wurde mit $72,58 \text{ dyn/cm}$ angenommen (72). In untenstehender Tabelle sind ausser den Tropfenzahlen die Dichten, die Oberflächenspannungen der $0,05$ molaren wässrigen Lösungen der Esterhydrochloride und die relativen Erniedrigungen der Oberflächenspannung des Wassers wiedergegeben.

Tabelle 2

Verbdg. Nr.	Tropfen- zahl n	Dichte ρ	Oberflächen- spannung σ dyn/cm	$\Delta\sigma$
I	51,00	0,99875	57,88	4,70
II	58,40	0,99874	59,28	13,30
III	65,63	0,99872	52,75	19,84
IV	54,36	0,99878	63,69	8,89
V	62,41	0,99874	55,47	17,11
VI	76,10	0,99870	45,49	27,09
VII	53,53	0,99875	64,67	7,91
VIII	60,23	0,99875	57,47	15,11
IX	67,61	0,99870	51,20	21,38
X	59,18	0,99888	58,50	14,08
XI	63,21	0,99876	54,76	17,81
XII	75,14	0,99878	46,07	26,51

Die relative Oberflächenspannung (γ) wurde nach folgender Formel (73) berechnet:

$$\gamma = \frac{\gamma_{H_2O} \cdot nH_2O}{\rho_{H_2O}} \cdot \frac{\rho x}{nx}$$

γ = Oberflächenspannung

ρ = Dichte

n = Tropfenzahl

x = zu messende Lösung.

$\Delta\gamma$ ergibt sich aus der Differenz der Oberflächenspannung des reinen Wassers zu der relativen Oberflächenspannung der Aminoesterhydrochlorid-Lösung.

3.1.3 Diskussion der Ergebnisse

Vergleicht man die Messergebnisse obiger Tabelle, so zeigt sich deutlich, dass die Piperidinoderivate (VII - XII) bis auf eine geringfügige Ausnahme (XII) deutlich kapillaraktiver sind als die Dimethylderivate (I - VI). Die Merkaptobenzoesäureester (IV - VI und X - XII) zeigen diesen Effekt im Vergleich zu den entsprechenden Sauerstoffverbindungen (I - III und VII - IX) noch weitaus deutlicher. Innerhalb der homologen Reihen wird die Traube'sche Regel (65) qualitativ befolgt. Danach nimmt die Oberflächenaktivität von Lösungen homologer Reihen aktiver Stoffe mit steigendem Molekulargewicht zu, was z. B. bei homologen Fettsäuren (67), Fettsäureestern (68) und aliphatischen Alkoholen (74) exakt nachgewiesen werden konnte. Der bei den vier homologen Reihen unterschiedliche Aktivitätsanstieg lässt jedoch diesen Zusammenhang nicht eindeutig erkennen.

Ein Vergleich mit den bisherigen orientierenden pharmakologischen Prüfungsergebnissen zeigt klar, dass die Körper I - VI eine wesentlich stärkere lokalanästhetische Wirkung zeigen als die Körper VII - XII, was der Ober-

flächenaktivität gerade entgegengerichtet ist. Innerhalb der homologen Reihen konnte eine Wirkungsverstärkung von der Äthyl- zur Butylverbindung erwartungsgemäss festgestellt werden. Nach den Ergebnissen der Oberflächenaktivitätsmessungen hätten jeweils die Alkylmerkaptoverbindungen, also die Körper, welche in ihrem Molekül jeweils zwei Schwefelatome enthalten, eine stärkere Wirkung gegenüber den Alkoxyverbindungen haben müssen, was jedoch nicht bestätigt werden konnte.

Es zeigt sich also auch bei den hier durchgeführten Messungen, wie schon von C. Rohmann und K. Friedrich (75) und C. Rohmann und H. D. Wilm (76) beobachtet worden ist, dass sich wohl ein gewisser Zusammenhang zwischen Oberflächenaktivität und pharmakologischer Wirkung in homologen Reihen feststellen lässt, dass aber schon der Übergang zu geringfügig abgeänderten Substanzen so gut wie keinen Zusammenhang mehr ergibt.

3.2 Verseifungsgeschwindigkeit

3.2.1 Einleitung

Während im vorigen Kapitel versucht wurde, einen Zusammenhang zwischen einer physikalisch-chemischen Eigenschaft und der Wirkungsstärke von lokalanästhetisch wirksamen Substanzen aufzuzeigen, kann als Mass für die Wirkungsdauer und die Toxizität die Verseifungsgeschwindigkeit herangezogen werden.

Sämtliche hier zur Prüfung vorliegenden Körper sind Ester, deren Stabilität vor allem durch die Verseifungsgeschwindigkeit angezeigt ist, da die bei der Verseifung entstehenden Spaltprodukte anästhetisch unwirksam sind oder aber andere pharmakologische Wirkungen haben (77, 78). Zur Frage der Toxizität lässt sich das gleiche sagen, dass nämlich die ungespaltenen Lokalanästhetika meist

bedeutend toxischer sind als ihre Spaltprodukte.

Die hydrolytische Spaltung der Ester wird in der Hauptsache durch im Serum enthaltene unspezifische Fermente bewirkt. Für die Spaltung des Novocains z.B. glaubte man ein Ferment - die Procainesterase - verantwortlich machen zu können, welches sich jedoch bald der Serumcholinesterase identisch zeigte. Die Procainesterase ist jedoch kein für Novocain spezifisches Spaltungsferment, sondern vermag auch neben Acetylcholin noch andere Choline zu spalten. Neuerdings trägt sie die Bezeichnung Butyrylcholinesterase, da das Butyrylcholin am schnellsten von ihr gespalten wird (79). Neben dieser Esterase schreibt man der Acetylcholinesterase und einigen unspezifischen Esterasen eine gewisse Bedeutung zu. Ausserdem besteht noch die Möglichkeit, dass die Fermente in ihrer Aktivität durch das Lokalanästhetikum gehemmt werden und dadurch eine Verzögerung der Reaktion hervorgerufen wird (80 - 83).

Zahlreiche Autoren haben Bestimmungen über die Geschwindigkeit der enzymatischen Verseifung in vitro durchgeführt. So ist die Verseifungsgeschwindigkeit von Novocain und anderen p-Aminobenzoesäurederivaten durch normales menschliches Blutserum von R. Hazard und C. Bonamy (84) untersucht worden. W. Kalow (85) sowie F. F. Foldes und Mitarbeiter (86) führten die Hydrolyse mit gereinigter Butyrylcholinesterase (Serumcholinesterase) durch. Homogenisate aus verschiedenen Geweben benutzte F. Heim gemeinsam mit A. Haas (87) und V. Neff (88) zur Spaltung einiger bekannter Lokalanästhetika. Alle diese Untersuchungen, die praktisch unter physiologischen Bedingungen stattfanden, liessen deutlich erkennen, dass zwischen der Verseifungsgeschwindigkeit und der Toxizität eine weitgehende Parallelität nachzuweisen ist.

Die fermentativen Spaltungsversuche entsprechen wohl weitmöglichst den Verhältnissen im Organismus, sind aber

infolge der verschiedenen Beschaffenheit und Empfindlichkeit der verwendeten Gewebesubstrate kaum reproduzierbar. Die Ergebnisse der einzelnen Forschergruppen lassen sich also nur in grossen Zügen miteinander vergleichen.

Neben der enzymatischen Verseifung durch die Esterasen darf der Hydrolyse infolge der schwach alkalischen Reaktion des Blutes bzw. des Gewebes eine nicht unbedeutende Rolle zugesprochen werden, so dass sich durch Verseifungsversuche im alkalischen Bereich gewisse Beziehungen zwischen pharmakologischer Wirksamkeit und Verseifungsgeschwindigkeit aufstellen lassen.

Aus diesem Grunde sind wiederholt Bestimmungen zur Prüfung der Stabilität der Esterfunktion mit alkalischen Pufferlösungen oder einfach mit Lauge durchgeführt worden. Diese Versuche sind zwar keineswegs als unter physiologischen Bedingungen durchgeführt anzusprechen, doch besteht durchaus die Möglichkeit, zwischen der Geschwindigkeit der alkalischen Verseifung in vitro und der Stabilität in vivo Beziehungen aufzustellen. Die meisten Bestimmungen der Verseifungsgeschwindigkeit an Lokalanästhetika sind daher mit Lauge durchgeführt worden. So konnten sowohl K. Kindler (89 - 91) als auch C. Rohmann und Mitarbeiter (31, 76) an homologen Reihen lokalanästhetisch wirksamer Verbindungen eine Parallelität zwischen Verseifungsgeschwindigkeit und pharmakologischer Wirkung feststellen. J. Büchi und H. Stoffel (92) sowie W. Schulemann (93) konnten jedoch bei ihren Untersuchungen keine Zusammenhänge auffinden.

Die Verseifungsgeschwindigkeit eines Esters ist abhängig von der Konstitution seiner beiden Komponenten - der Säure und dem Alkohol. Nach L. Smith und N. Olson (94) nimmt die alkalische Verseifungsgeschwindigkeit mit zunehmender Molekulargrösse der Alkoholkomponente zu. Auch über den Einfluss der Säurekomponente liegen zahlreiche Untersuchungen vor (89, 90, 91, 95, 96). In letzter Zeit

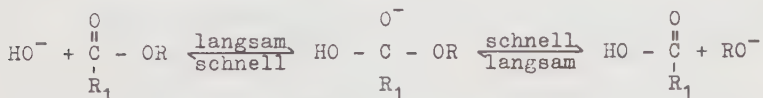
beschrieben E. Berliner und Mitarbeiter (97) und R. L. Herbst und M. Jacox (98) den Einfluss von p-ständigen Alkylsubstituenten an Benzoessäureestern. An Hand dieser zahlreichen Studien lässt sich feststellen, dass die Hydrolysgeschwindigkeit durch Substituenten in der p-Stellung in der Reihenfolge



zunimmt. Auch eine Vergrößerung des Alkylrestes bringt eine Verzögerung der Verseifungsgeschwindigkeit mit sich, jedoch können, besonders bei mehreren Substituenten, durch sterische Hinderung im Molekül, Ausnahmen auftreten.

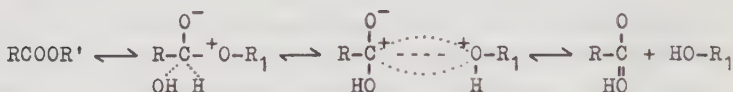
Der Mechanismus der Esterhydrolyse ist in zahlreichen Veröffentlichungen erläutert worden. Nach C. K. Ingold (99) unterscheidet man, je nachdem an welcher Stelle die Hydrolyse stattfindet, zwischen einer Alkyl-Sauerstoff- und einer Acyl-Sauerstoff-Trennung, wovon die erstere sowohl mono- als auch bimolekular verlaufen kann, aber relativ selten ist. Bei der alkalischen Verseifung, die in der vorliegenden Arbeit angewendet wurde, ist die Acyl-Sauerstoff-Trennung (Mechanismus B_{AC 2} - Reaktion nach Ingold) die Regel, was von M. L. Bender (100) mit ¹⁸O - markierten Benzoessäureestern bestätigt werden konnte.

Für den Verlauf der B_{AC 2} - Reaktion gibt Ingold (l.c.) folgendes Schema an:



Danach entsteht zunächst durch Addition eines OH⁻-Ions an das Carbonylkohlenstoffatom ein negativ geladenes Zwischenprodukt. Dieser labile intermediäre Komplex kann nach beiden Seiten hin rasch zerfallen, wobei je nach Art des Zerfalls entweder der ursprüngliche Ester oder

aber die entsprechenden Hydrolysenprodukte gebildet werden. Die anschliessende Aufnahme eines Protons der Karbonsäure durch das RO^- -Jon erfolgt äusserst rasch. Im Gegensatz zu der von K. C. Ingold entwickelten Vorstellung nehmen T. M. Lowry (101) und C. N. Hinshelwood und Mitarbeiter (102) an, dass die Hydrolyse am hydratisierten Esteremolekül stattfindet. Für die alkalische und saure Verseifung gilt danach prinzipiell der gleiche Mechanismus. Im ersten Fall wird das Hydroxylion angelagert und durch ein Proton des Wassers ergänzt; bei der saueren Hydrolyse wird ein Proton angelagert und durch ein Hydroxylion aus dem Wasser ergänzt. Die Verseifung verläuft dann nach dem Schema:



Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der alkalischen Hydrolyse ist in jedem Fall die Aufnahme des Hydroxylions.

Bei den in der vorliegenden Arbeit dargestellten Aminoestern wurde der Einfluss von Alkoxy- und Alkylmerkapto-
resten von einer Kettenlänge von C_2 - C_4 untersucht. Dabei konnte eine schnellere Verseifung der Alkylmerkaptoverbindungen gegenüber den Alkoxyderivaten erwartet werden.

3.2.2 Die Bestimmungen der Verseifungsgeschwindigkeitskonstanten

Die Bestimmungen der Verseifungsgeschwindigkeitskonstanten erfolgten spektrophotometrisch. Die Konzentration an Ester-hydrochlorid betrug $2 \cdot 10^{-5}$ Mol. Verseift wurde direkt in einer 10 mm Quarzküvette bei $36,5^\circ \text{C}$ und einem hundertfachen Laugenüberschuss. Wegen der grösstenteils schweren Löslichkeit der Esterbasen wurde 30 Vol %iges Dioxan als Lösungsmittel verwendet. Der Ver-

lauf der Hydrolyse konnte durch die Änderung der U.V. Absorption beobachtet werden. Die Wellenlängen, bei denen die Messungen durchgeführt worden sind, ergaben sich aus den grössten Differenzen, die die aufgenommenen Spektren der Aminoester und deren Spaltprodukte aufwiesen (Abb. 1). Als Beginn der Reaktion ($t = 0$) wurde der Moment des Laugenzusatzes angenommen. Da jedoch die Extinktionen der unverseiften Ester in alkalischer Lösung nicht gemessen werden konnten, erfolgten die Bestimmungen der Werte für $t = 0$ durch Extrapolation aus den ersten gemessenen Werten. Die Konzentration an Lauge war gegenüber der Konzentration an Aminoester so gross gewählt, dass sie während der Verseifung als konstant angenommen werden konnte (Pseudomonomolekulare-Reaktion).

Die Berechnung der Geschwindigkeitskonstante K erfolgte nach der Formel für eine monomolekulare Reaktion (103).

$$\frac{dx}{dt} = K (a-x)$$

daraus folgt

$$K = \frac{1}{t} \cdot \ln \frac{a}{a-x}$$

und

$$K = \frac{2,303}{t} \cdot \log \frac{a}{a-x}$$

a = Anfangskonzentration an Ester

t = Zeit in Sekunden

x = Konzentration an verseiftem Ester z. Zt. t

$a-x$ = Konzentration an unverseiftem Ester z. Zt. t

Der Wert für $\frac{a}{a-x}$ lässt sich aus der z. Zt. t gemessenen Extinktion (E_x) berechnen, wenn die Extinktion des unverseiften Esters (E_A) und die Extinktion der Spaltprodukte (E_{Sp}) bei der gleichen Wellenlänge bekannt ist. E_t ist

die Summe der Extinktion des Anteils ($\frac{a-x}{a}$) an unverseiftem Ester und der Extinktion des Anteils ($1 - \frac{a-x}{a}$) der Spaltprodukte:

$$E_t = \frac{a-x}{a} \cdot E_A + (1 - \frac{a-x}{a}) \cdot E_{Sp}$$

hieraus ergibt sich

$$\frac{a}{a-x} = \frac{E_A - E_{Sp}}{E_t - E_{Sp}}$$

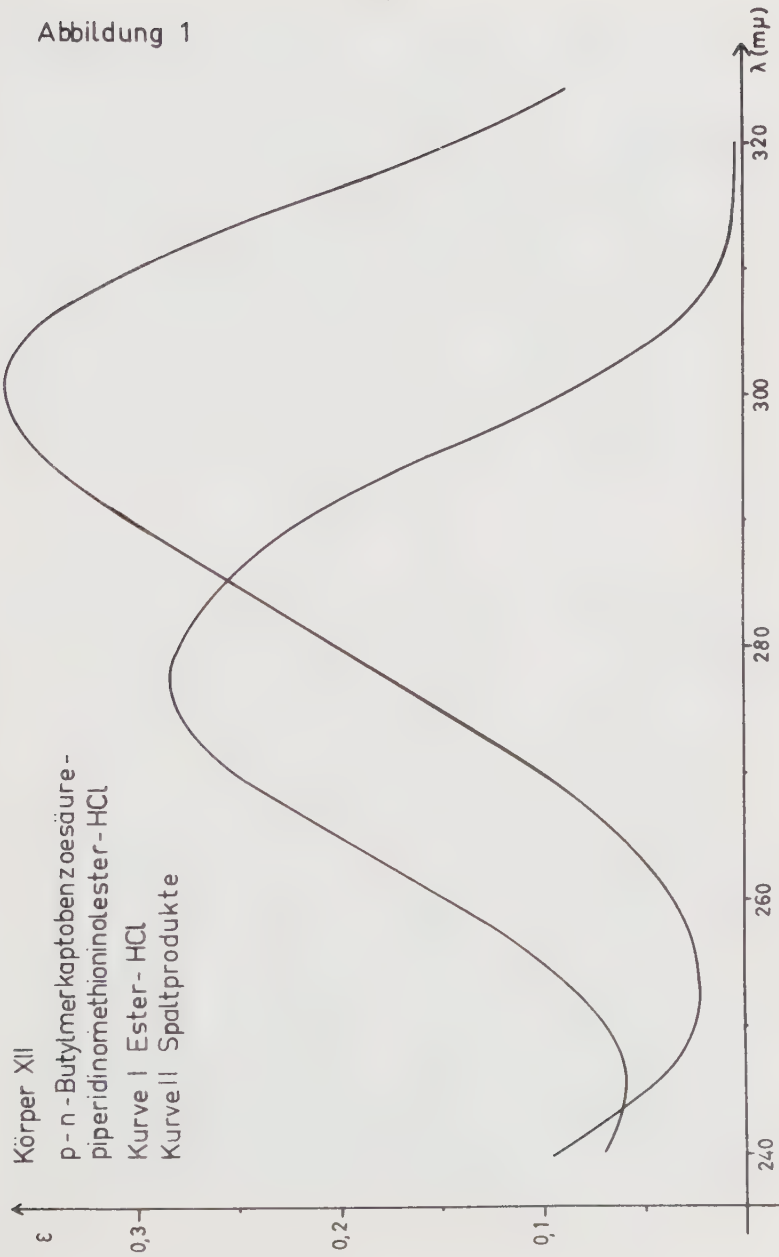
somit ist

$$K = \frac{2,303}{t} \cdot \log \frac{E_A - E_{Sp}}{E_t - E_{Sp}}$$

3.2.3 Ausführung der Messung

2,00 ml einer $3 \cdot 10^{-5}$ molaren, wässrigen Lösung eines jeden Aminoester-hydrochlorids = $6 \cdot 10^{-8}$ Mol wurden mit 1 ml 90 Vol %igen gereinigten Dioxans in einer 10 mm Quarzküvette versetzt und auf $36,5^\circ \text{C} \pm 0,2^\circ \text{C}$ temperiert. Aus einer "Alga" Mikrometerspritze der Firma Burroughs Wellcome & Co/London wurden 0,006 ml 1n-Natronlauge = $6 \cdot 10^{-6}$ Mol dazu gegeben. Die Spritze lässt eine Genauigkeit von $\pm 0,00005$ ml für Volumina von 0,01 ml zu. Als Zeit $t = 0$ wurde der Zeitpunkt bezeichnet, in dem die Lauge zugesetzt worden war. Die Messungen wurden mit einem Beckmann-Spektrophotometer-Modell DU ausgeführt. Die UV-Absorption wurde je nach Geschwindigkeit der Hydrolyse nach 5, 10 oder 30 Minuten abgelesen. Gemessen wurde bei Längenwellen, bei denen die Differenzen der Extinktionen der Aminoesterhydrochloride und deren Spaltprodukte am grössten waren. Die Vergleichslösung bestand aus 30 Vol %igem Dioxan mit einem Zusatz von 0,006 ml 1n-Natronlauge. Als Beispiel dafür sind in Abb. 1 das Spektrum eines unverseiften Esters (Kurve 1) und das der Spaltprodukte (Kurve 2) wiedergegeben.

Abbildung 1



Das Dioxan wurde nach K. Hess und H. Frahm (104) gereinigt. Danach wurde ein Liter Dioxan mit 20 g metallischem Natrium eine Stunde unter Rückfluss erhitzt und anschließend über eine Raschig-Kolonne destilliert. Das verwendete Wasser war aus einer Quarzapparatur der Firma Heräus doppelt destilliert, zur Entfernung des Kohlendioxyds ausgekocht und unter Natriumhydroxyd abgekühlt und aufbewahrt worden. Die 1n-Natronlauge wurde aus Titrisol (Merck, Darmstadt) mit ebenfalls gereinigtem, bidestilliertem Wasser bereitet und zur Kontrolle gegen eine 1n-Salzsäure titriert. Pipetten und Messkolben waren amtlich geeicht.

In Tabelle 3 sind die Geschwindigkeitskonstanten K, die mittleren Fehler und die Anzahl der einzelnen Messwerte wiedergegeben.

Tabelle 3

Verbindung	K .10 ⁻⁵	Mittl.Fehler .10 ⁻⁵	Messwerte
I	2,22	0,02	31
II	2,33	0,03	35
III	1,75	0,01	33
IV	7,47	0,08	33
V	8,68	0,07	40
VI	6,13	0,09	34
VII	2,28	0,07	32
VIII	1,93	0,09	31
IX	1,89	0,09	28
X	6,78	0,04	36
XI	6,26	0,03	30
XII	5,83	0,01	34
Novocain-Hydrochlorid:			
	6,74.10 ⁻⁶	0,01.10 ⁻⁶	28

3.2.4 Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Verseifungsversuche lassen deutlich den reaktionsbeschleunigenden Einfluss der Alkylmerkaptogruppe auf die Geschwindigkeit der Hydrolyse erkennen. So verseiften bei der Dimethylaminoreihe die Alkylmerkaptoverbindungen durchschnittlich dreieinhalbmal so schnell wie die entsprechenden Alkoxyderivate und bei der Piperidinoreihe etwa dreimal so schnell. Innerhalb der homologen Reihen lassen sich bei der ersten Reihe (Dimethylverbindungen, Körper I - VI) keine eindeutigen Zusammenhänge finden, während bei den Körpern VII - XII (Piperidinverbindungen) klar zu erkennen ist, dass bei Vergrößerung des Alkylrestes die Verseifungsgeschwindigkeit abnimmt. Ein wesentlicher Unterschied zwischen Reihe 1 und Reihe 2 war trotz der unterschiedlichen Molekülgrösse nicht vorhanden.

Ein Vergleich mit der schon erwähnten orientierenden pharmakologischen Prüfung zeigt, dass die Wirkungsdauer in allen homologen Reihen jeweils von der Äthylverbindung zur Butylverbindung hin ansteigt, während die Toxizität in der gleichen Reihenfolge abnimmt. Bemerkenswert ist, dass die Alkoxyverbindungen der Reihe 1 (Körper I - III), wie es nach den Ergebnissen der Verseifungsgeschwindigkeit zu erwarten war, weitaus stärker wirksam sind als die entsprechenden Alkylmerkaptoverbindungen. Dagegen besteht zwischen der Reihe 1 (Dimethylaminoderivate) und der Reihe 2 (Piperidinoderivate) kein Zusammenhang, denn während die Werte der Verseifung eine etwa gleich starke Wirkung der Körper der beiden Reihen erwarten liessen, ergab die pharmakologische Prüfung, dass die Piperidinoderivate gegenüber den Dimethylaminoverbindungen praktisch lokalanästhetisch unwirksam waren. Das zum Vergleich mit untersuchte Novocain-Hydrochlorid war bedeutend stabiler, d.h. die Verseifungsgeschwindigkeit war geringer als die der neu synthetisierten Verbindungen. Jedoch erwies sich das p-Butoxybenzoesäure-dimethylaminomethioninolester-

hydrochlorid (Körper III), das etwa viermal schneller verseifte, in seiner pharmakologischen Wirkung dem Novocain gleichwertig.

Es zeigt sich also auch hier, dass es - ausser bei homologen Reihen - äusserst schwer, wenn nicht gar unmöglich ist, von der Konstitution her einigermaßen sichere Aussagen über die pharmakologische Wirkung zu machen. Auch physikalisch-chemische Eigenschaften lassen noch keine eindeutigen Voraussagen über die pharmakologische Wirkung zu, ausser in homologen Reihen.

^x) Dem Verband der Chemischen Industrie (Fonds der Chemischen Industrie) sei für die wertvolle Unterstützung der vorliegenden Arbeit vielmals gedankt.

4 Zusammenfassung

Es wurden einige neue lokalanästhetisch wirksame Substanzen vom Typ der Benzoesäureester hergestellt. Der Alkohol, der ausser einem Aminorest ein Schwefelatom in Form einer Merkaptogruppe enthielt, konnte durch Reduktion von d,l-Methionin erhalten werden. Die aminische Funktion der Alkoholkomponente bestand einmal aus einer Dimethylaminogruppe, zum anderen aus einem Piperidinrest. Der Säureanteil war in p-Stellung mit Alkoxy- bzw. Alkylmerkaptogruppen veräthert. Verbindungen dieser Art, insbesondere mit derartigen schwefelhaltigen Aminoalkoholen, wurden bisher noch nicht beschrieben. Die Synthese der Aminoester und die der Zwischenprodukte erfolgte nach bekannten, zum Teil aber modifizierten Verfahren.

An Hand dieser neuen Substanzen sollte festgestellt werden, inwieweit ein Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution, einigen physikalisch-chemischen Eigenschaften und der pharmakologischen Wirkung besteht.

An physikalisch-chemischen Eigenschaften wurden die Oberflächenspannungen und die Verseifungsgeschwindigkeiten bestimmt. Die lokalanästhetische Wirkung wurde lebenswürdigerweise in orientierender Form in den pharmakologischen Laboratorien der Farbwerke Hoechst AG überprüft.

Nach diesen Untersuchungen besitzen die Piperidinomethioninolverbindungen im Vergleich mit den Dimethylmethioninolverbindungen nur eine äusserst geringe lokalanästhetische Wirkung, die wohl auf schwere Wasserlöslichkeit zurückzuführen ist.

Von besonderem Interesse war die Auswirkung des zweiten in den Säurerest des Aminoestermoleküls eingebauten Schwefelatoms im Vergleich zu den entsprechenden Sauerstoffverbindungen.

Die Oberflächenspannungen von 1/100 molaren wässrigen

Lösungen der Esterhydrochloride wurden nach der Tropfenmethode ermittelt. Die Ergebnisse entsprachen qualitativ der Traube'schen Regel. Die Alkylmerkaptobenzoessäureester wiesen erwartungsgemäss eine weitaus grössere relative Erniedrigung der Oberflächenspannung auf als die entsprechenden Alkoxybenzoessäureester. Die gleiche Erscheinung trat auch bei den Piperidinokörpern gegenüber den Dimethylaminoderivaten auf. Ein direkter Zusammenhang dieser Ergebnisse zu der oberflächenanästhetischen Wirksamkeit bestand nicht. Lediglich innerhalb der homologen Reihen liess sich eine gewisse Parallelität zur pharmakologischen Wirkung feststellen. Einer grösseren Kapillaraktivität entsprach eine bessere lokalanästhetische Wirkung. Die Verseifungsgeschwindigkeit wurde in 30 Vol %igem Dioxan spektrophotometrisch mit einem hundertfachen Überschuss an Natronlauge bestimmt. Der Verseifungsvorgang konnte direkt durch die Änderung der UV-Absorption verfolgt werden. Unter denselben Bedingungen wurde die Hydrolysegeschwindigkeit von Novocain-Hydrochlorid als Vergleich mitbestimmt. Eine Verlängerung der p-ständigen Seitenkette im Säurerest hatte eine Erhöhung der Stabilität zur Folge. Der reaktionsbeschleunigende Einfluss der Alkylmerkaptogruppe des Benzoessäurerestes war deutlich festzustellen. Zwischen der Reihe 1 (Dimethylaminogruppe) und der Reihe 2 (Piperidinogruppe) bestanden trotz der unterschiedlichen Molekülgrössen keine nennenswerten Unterschiede bezüglich der Verseifungsgeschwindigkeit. Eine Parallelität zur pharmakologischen Wirkung bestand hauptsächlich innerhalb der homologen Reihen. Die Einführung des zweiten Schwefelatoms in Form der Alkylmerkaptogruppe in den Säurerest bewirkte nicht nur eine Erhöhung der Verseifungsgeschwindigkeit gegenüber den entsprechend gebauten Alkoxyverbindungen, sondern auch einen hiermit parallel gehenden Abfall der Wirkungsstärke. Einer grösseren Stabilität der Esterfunktionen stand eine bessere lokalanästhetische Wirkung gegenüber.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wohl innerhalb homologer Reihen ein gewisser Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution, physikalisch-chemischen Eigenschaften und pharmakologischer Wirkung besteht. Bei geringer Abweichung im Molekulaufbau (Ersatz von Sauerstoff durch Schwefel) trat jedoch trotz ähnlicher physikalisch-chemischer Eigenschaften eine weitgehende Änderung der Arzneiwirkung ein. Eine Übertragung der gefundenen Ergebnisse auf andere Stoffklassen ist nicht ohne weiteres möglich, wie es am Beispiel des Körpers III (siehe Tabelle 1, Seite 7) und des Novocains gezeigt werden konnte, die bei gleicher Wirkung einen erheblichen Unterschied in der Verseifungsgeschwindigkeit aufwiesen.

5 Literaturverzeichnis

- (1) F. Wöhler, Ann. Chem. Liebigs 114, 213 (1860)
121, 372 (1862)
- (2) A. Niemann, Vjschr. prakt. Pharm. 9, 489
(1860)
- (3) R. Willstätter, Ber. deut. chem. Ges. 31, 1202,
1534, 2489, 2655 (1898)
- (4) W. Laubender, Hdbch. d. exper. Pharmakol.,
Erg. Werk, 8, 1 (1939)
- (5) T. P. Carney, Medicinal Chem. 1, 280 (1951)
- (6) A. Burger, Medicinal Chem. 1, 87 (1951)
- (7) J. Büchi, Arzneimittel-Forsch. 2, 1, 65,
114, (1952)
- (8) H. P. Kaufmann, Arzneimittel-Synthese, Berlin,
1953, S. 122
- (9) E. Ritsert, Berlin. klin. Wochschr. 17 (1902)
Münch. med. Wochschr. 39 (1902)
- (10) A. Einhorn, Ann. Chem. Liebigs 371, 125 (1909)
- (11) A. Einhorn, Ann. Chem. Liebigs 371, 142 (1909)
K. Fiedler,
C. Ladisch,
E. Uhlfelder,
- (12) A. Einhorn, Ann. Chem. Liebigs
E. Uhlfelder, 371, 131, 162 (1909)
- (13) Meister Lucius und Brüning, DRP 180 291 (1905),
cit. n. Lokalanästhesie und Lokal-
anästhetika, H. Killian,
Stuttgart 1959, S. 97
- (14) P. Karrer, Helv. Chim. Acta 4, 76 (1921)
W. Karrer,
H. Thomann,
E. Horlacher,
W. Mäder,
- (15) P. Karrer, Helv. Chim. Acta 5, 469 (1922)
M. Gisler,
E. Horlacher,
E. Locher,
W. Mäder,
H. Thomann,

- (16) P. Karrer, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol. 99, 321 (1923)
- (17) H. Graf, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol. 99, 324 (1923)
- (18) C. Rohmann, Dissertation T. Wischniewski, Frankfurt/M 1957;
T. Wischniewski, Arch. Pharm. 292, 787 (1959)
- (19) C. Rohmann, Arch. Pharm. 274, 236 (1936)
B. Scheuerle,
- (20) C. Rohmann, DRP 658 389; Frdl. 24, 399 (1941)
- (21) A. Lott, J. am. pharm. Assoc. 27, 661,
S. E. Harris, (1938); cit. n. Chem. Zentr.
W. G. Christiansen, 1939, I, 641
- (22) S. E. Harris, U.S. Patent 2 412 966 (1946);
W. G. Christiansen, cit. n. Chem. Abstr. 41, 2442 (1947)
- (23) A. R. McIntyre, J. Pharmacol. exp. Therap. 61, 107 (1938)
R. F. Sievers,
- (24) N. Lofegren, Studies on Local Anaesthetics, Stockholm 1948
- (25) A. Quevauviller, Produits pharmac. 7, 533, 585 (1952)
cit. n. Chem. Zentr. 1952, 8662
- (26) J. Büchi, Arzneimittel-Forsch. 2, 66 (1952)
- (27) C. Rohmann, Arch. Pharm. 274, 110, 225,
B. Scheuerle, 236, (1936)
- (28) C. Rohmann, Arch. Pharm. 276, 154, 189 (1938)
A. Koch,
- (29) C. Rohmann, Arch. Pharm. 278, 425 (1940)
W. Haas,
H. Bergsteman,
- (30) C. Rohmann, Arch. Pharm. 284, 324 (1951)
H. D. Wilm,
- (31) C. Rohmann, Dissertation L. Kahl, Jena 1939
L. Kahl,
- (32) J. Büchi, Arzneimittel-Forsch. 10, 557 (1960)
X. Perlia,

- (33) J. P. Cohen,
H. W. Dudley, J. Chem. Soc. (London) 1910, 1738
- (34) L. Claisen,
O. Eisleb, Ann. Chem. Liebigs 401, 29 (1913)
- (35) R. Leukart, J. prakt. Chem. 41, 179 (1890)
- (36) J. J. Donleavy,
J. English, J. Am. Chem. Soc. 62, 220 (1940)
- (37) C. F. H. Allen,
D. D. McKay, Org. Syntheses 2, 580 (1943)
- (38) J. F. March,
H. Stephen, J. Chem. Soc. (London) 1925, 1635
- (39) E. Fischer, Helv. Chim. Acta 33, 151, 412
(1901)
- (40) H. Adkins,
H. R. Billica, J. Am. Chem. Soc. 40, 3123 (1948)
- (41) G. Hillmann, Z. Naturforsch. 1, 682 (1946)
- (42) R. W. Chambers,
F. H. Carpenter, J. Am. Chem. Soc. 77, 1524 (1955)
- (43) H. Brenner,
V. Kocher, Helv. Chim. Acta 32, 333 (1949)
- (44) G. Henry, Ber. deut. chem. Ges. 16,
Ref. 934 (1883)
- (45) S. Kolotow, Ber. deut. chem. Ges. 18,
Ref. 611 (1885)
- (46) A. Trillat, Ber. deut. chem. Ges. 26,
Ref. 779 (1893)
- (47) W. Eschweiler, Ber. deut. chem. Ges. 38,
880 (1905)
- (48) H. T. Clark,
H. B. Gillespie,
S. Z. Weisshaus, J. Am. Chem. Soc. 55,
4571 (1933)
- (49) Th. Wisland
u. a. Houben-Weyl, Stuttgart 1958,
11/2, S. 321
- (50) J. v. Braun, Ber. deut. chem. Ges. 37,
3210 (1904)
- (51) J. v. Braun, Ber. deut. chem. Ges. 40,
3928, 3930 (1907)

- (52) M. Luft Ber. deut. chem. Ges. 38,
4046 (1905)
- (53) F. Barrow, J. Chem. Soc. (London) 1935, 410
C. W. Ferguson,
- (54) H. Schlesinger, J. Am. Chem. Soc. 69, 1199 (1947)
A. Finholt,
A. Bond,
- (55) R. Nystrom, J. Am. Chem. Soc. 69,
W. G. Brown, 1197, 2548 (1947)
- (56) V. M. Mičović, Lithium Aluminium Hydride in
M. Mihailović, Org. Chem., Beograd 1955
- (57) M. G. Gaylord, Reduction with complex Metal-
Hydrides, New York 1956
- (58) H. Hörmann, Angew. Chem. 68, 601 (1956)
- (59) W. G. Brown, Org. Reactions, New York 1951,
Bd. VI, S. 469
- (60) J. S. Pierce, J. Am. Chem. Soc. 64, 1691 (1942)
J. M. Salisbury,
J. M. Frederiksen,
- (61) C. N. Bennet, J. Chem. Soc. (London) 1939, 420
B. Jones,
- (62) E. Bradfield, J. Chem. Soc. (London) 1929, 2660
B. Jones,
- (63) Buu-Hoi, cit. n. Chem. Abstr. 41,
J. Lecocq, 2404 (1947)
- (64) S. E. Harris, U.S. Patent 2 342 142 (1944)
W. Braker,
- (65) J. Traube, Pflüger's Arch. ges. Physiol.
105, 541 (1904)
- (66) G. Kato, Cold Spring Harber Symposia Quant.
Biol. 4, 202 (1936)
cit. n. Studies on Local
Anaesthetics, Stockholm 1948
- (67) J. Eggert, Lehrbuch d. physik. Chemie,
Leipzig 1948, S. 364 ff.
- (68) H. Netter, Biolog. Physikochemie,
Potsdam 1951, S. 151

- (69) R. Adams,
E. Rideal,
W. Burnett,
R. Jenkins,
E. Dreger,
J. Am. Chem. Soc. 48, 1758 (1926)
- (70) K. Miescher,
Helv. Chim. Acta 15, 163, 182
(1932)
- (71) J. Traube,
Ber. deut. chem. Ges. 20,
2644 (1887)
- (72) J. D'Ans,
Taschenbuch f. Chemiker u.
Physiker, Berlin 1949, S. 36
- (73) J. Stauff,
Kolloidchemie, Berlin 1960, S. 325
- (74) W. A. Sexton,
Chem. Konstitution u. biolog.
Wirkung, Weinheim 1958, S. 59
- (75) C. Rohmann,
K. Friedrich
Arch. Pharm. 278, 456 (1940)
- (76) C. Rohmann,
H. D. Wilm,
Arch. Pharm. 280, 77 (1942)
284, 324 (1951)
- (77) R. Muschaweck,
cit. n. Lokalanästhesie und Lokal-
anästhetika, H. Killian,
Stuttgart 1959, S. 104
- (78) E. Poulsen,
Hefter's Handbuch d. exp.
Pharmakologie 21, 103 (1920)
- (79) H. Killian,
Lokalanästhesie und Lokalanästhe-
tika, Stuttgart 1959, S. 113
- (80) R. Ammon,
K. Zipf,
Klin. Wochenschr. 20, 1176 (1941)
- (81) K. Bullock,
Quart. J. Pharm. and Pharmacol.
21, 169 (1951)
- (82) A. Goldstein,
Arch. Biochem. Biophys.
34, 169 (1951)
- (83) G. R. Bartlett,
J. Am. Chem. Soc. 70, 1010 (1948)
- (84) R. Hazard,
C. Bonamy,
Compt. rend. soc. biol.
141, 278 (1947)
cit. n. Chem. Zentr. 1947, II, 146
- (85) W. Kalow,
J. Pharmacol. Exp. Therap.
104, 122 (1952)
- (86) F. F. Foldes,
D. L. Davis,
G. v. Hees
J. Am. Chem. Soc. 77, 5149 (1955)

- (87) F. Heim, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.
A. Haas, Pathol. u. Pharmakol. 211, 48^f
(1950)
- (88) F. Heim, Arzneimittel-Forsch. 5, 587 (1955)
V. Neff,
- (89) K. Kindler, Arch. Pharm. 266, 19, 394 (1928)
- (90) K. Kindler, Ann. Chem. Liebigs 450, 1 (1926)
452, 102 (1928)
- (91) K. Kindler, Arch. Pharm. 267, 541 (1929)
- (92) J. Büchi, Dissertation H. Stoffel,
H. Stoffel, Zürich 1949
- (93) W. Schulemann, cit. n. Lokalanästhesie und Lokal-
anästhetika, H. Killian,
Stuttgart 1959, S. 99
- (94) L. Smith, Z. physik. Chem. 117, 99 (1925)
N. Olsson,
- (95) C. K. Ingold, J. Chem. Soc. (London) 1936, 222
H. B. Nathan,
- (96) D. P. Evans, J. Chem. Soc. (London) 1937, 1430
J. J. Gordon,
H. B. Watson,
- (97) E. Berliner, J. Am. Chem. Soc. 74, 4940 (1952)
M. C. Beckett,
E. A. Blommers,
B. Newman,
- (98) R. L. Herbst, J. Am. Chem. Soc. 74, 3004 (1952)
H. Jacox,
- (99) K. C. Ingold, Structure and Mechanism in Organic
Chemistry, London 1953, S. 752 ff.
- (100) M. L. Bender, J. Am. Chem. Soc. 73, 1626 (1951)
- (101) T. M. Lowry, J. Chem. Soc. (London) 1925, 1381
1927, 2554
- (102) C. N. Hinshelwood, J. Chem. Soc. (London) 1936, 1357
W. B. S. Newling,
C. N. Hinshelwood, J. Chem. Soc. (London) 1937, 538
R. A. Fairclough,
C. N. Hinshelwood, J. Chem. Soc. (London) 1938, 848
K. J. Laidler,
E. W. Timm,
C. N. Hinshelwood, J. Chem. Soc. (London) 1938, 1801
E. Tommila,

- (103) Eucken-Wicke, Grundriss d. physikal. Chemie,
Leipzig 1956, S. 405 ff.
- (104) K. Hees, Ber. deut. chem. Ges. 71 B,
2627 (1938)

Lebenslauf

Am 11. Februar 1932 wurde ich, Aloys Knieps, als viertes von sieben Kindern des Apothekers Quirin Knieps und seiner Ehefrau Josefine, geb. Rönz, in Erfurt/Thüringen geboren. Von 1938 - 1942 besuchte ich die Volksschule und anschliessend, bis zur Reifeprüfung im Jahre 1950, das humanistische Gymnasium zu Erfurt. Nach zweijähriger Praktikantenzeit bestand ich im Mai 1953 in Erfurt die pharmazeutische Vorprüfung. Im Sommersemester 1954 begann ich mit dem Studium der Pharmazie an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main. Nach bestandener pharmazeutischer Staatsprüfung im Wintersemester 1957 war ich sechs Monate in der Apothekenpraxis tätig und erhielt im Frühjahr 1958 die Approbation als Apotheker. Im Herbst 1957 setzte ich meine naturwissenschaftlichen Studien fort. Nach einer vertieften organisch-chemischen Ausbildung am Pharmazeutischen Institut der Johann Wolfgang Goethe-Universität begann ich unter der Leitung seines Direktors, Herrn Professor Dr. C. Rohmann, mit der Anfertigung meiner Dissertation. Seit Oktober 1959 verwalte ich am gleichen Institut die Stelle eines wissenschaftlichen Assistenten.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. C. Rohmann, fühle ich mich für die Anregung und Anleitung zu dieser Arbeit und insbesondere für alle Förderung in wissenschaftlicher und persönlicher Hinsicht zu tiefem Dank verpflichtet.

